

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: JARAMILLO LOPETEGUI, MARÍA ISABEL
D.N.I./PASAPORTE: ****60220

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 17/09/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de JAVIER CARBONE CAMPOVERDE // ELIZABETH ANGÉLICA SARMIENTO MARCHENSE.

Sobre el siguiente tema: ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDIACO, RENAL Y PULMONAR

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 17 de Septiembre de 2018

EL PRESIDENTE

Fdo.: PILAR HERRERA

EL SECRETARIO

Fdo.: JOSE M. CIFRÁN

EL VOCAL

Fdo.: CARMEN RODRÍGUEZ

FIRMA DEL ALUMNO,

Con fecha 26 de septiembre de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

Fdo.: Maria Isabel Jaramillo

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

- No hay incidencias de interés.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 26 de septiembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por JARAMILLO LOPETEGUI, MARÍA ISABEL, el día 17 de septiembre de 2018, titulada *ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDIACO, RENAL Y PULMONAR*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 4 de octubre de 2018

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: JARAMILLO LOPETEGUI, MARÍA ISABEL

Secretario del Tribunal: JOSÉ MANUEL CIFRIAN MARTÍNEZ

Directores de Tesis: JAVIER CARBONE CAMPOVERDE//ELIZABETH ANGÉLICA SARMIENTO MARCHENSE



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA



**“ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU
ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES
SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDÍACO, RENAL Y PULMONAR”**

Tesis doctoral presentada por

MARÍA ISABEL JARAMILLO LOPETEGUI

Tutor

Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto

Directores

Dr. Javier Alberto Carbone Campoverde

Dra. Elizabeth Angélica Sarmiento Marchese

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA



Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

D420

Tesis doctoral

**“ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU
ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES
SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDÍACO, RENAL Y PULMONAR”**

MARÍA ISABEL JARAMILLO LOPETEGUI

Madrid, marzo 2018



Universidad
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDIACO, RENAL Y PULMONAR**, presentada por Dña. **Mª ISABEL JARAMILLO LOPETEGUI**, bajo la dirección del Dr. D. Javier Alberto Carbone Campoverde y de la Dra. Dña. Elizabeth Angélica Sarmiento Marchese, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 12 de marzo de 2018.

Fdo.: Pedro de la Villa Polo





Universidad
de Alcalá

Javier Alberto Carbone Campoverde, Profesor Asociado del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid; Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid; Investigador Principal del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón de Madrid

CERTIFICA QUE:

El trabajo de investigación presentado por D^a. MARIA ISABEL JARAMILLO LOPETEGUI, realizado bajo mi dirección, y titulado "ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDÍACO, RENAL Y PULMONAR". reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a 16 de marzo de 2018.

Dr. Javier Alberto Carbone Campoverde



Universidad
de Alcalá

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Elizabeth Angélica Sarmiento Marchese, Médico Especialista en Inmunología y en Bioquímica, adscrita al Servicio de Inmunología del Hospital Gregorio Marañón, Doctor en Medicina con Mención Europea por la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA QUE:

El trabajo de Investigación presentado por Dña. María Isabel Jaramillo Lopetegui realizado bajo mi dirección, y titulado " ESTUDIO DE ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD HUMORAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES CARDÍACO, RENAL Y PULMONAR". reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a 16 de marzo 2018.

Dra. Elizabeth Sarmiento Marchese

RECONOCIMIENTOS

El presente trabajo ha sido realizado
con financiación de los proyectos del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS),
expedientes 050839, 081430, 1101323 y 1501472 otorgados al Dr. Javier Carbone,
incluyendo financiación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional “Una manera de hacer
Europa”.

La tesis doctoral ha sido desarrollada
en el Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid, España.

Se reconoce la colaboración de importantes centros de Trasplante Cardíaco, Pulmonar y Renal
en diferentes ciudades de España.

“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más ha pensado”.

Albert Szent-Györgyi

A DANTE y NICOLAS, mis razones de existir.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer, reconocer y retribuir a muchos por su tiempo, apoyo, confianza y por compartir mi empeño.

Al Dr. Javier Carbone por confiar un trabajo tan importante como éste a una extranjera, por ayudarme incondicionalmente, tenerme mucha paciencia y por enseñarme el camino de la investigación.

A la Dra Elizabeth Sarmiento por su ayuda en la recolección de información y por su apoyo y trabajo en la codirección de esta tesis doctoral.

Al Dr. Melchor Alvarez de Mon Soto quien aceptara ser tutor de esta tesis doctoral.

Al Dr. Mario Calvo Arellano director del Instituto de Medicina y al Dr. Eduardo Ortega Ricci Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile por otorgarme los permisos para asistir a la defensa de esta tesis doctoral

Al Dr. Claudio Aros exdirector del Instituto de Medicina y al Dr. Claudio Flores exdecano de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile por otorgarme los permisos correspondientes para poder realizar mis estudios en España.

Al Dr. Joaquín Navarro por su incomparable conocimiento de técnicas de laboratorio, pero por sobre, todo por su maravilloso ánimo y su capacidad de sacarme una sonrisa.

Al Dr. Antonio Gallego por su ayuda, compañía y apoyo en el desarrollo de esta tesis.

Al jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Dr. Eduardo Fernández-Cruz, por permitirme desarrollar esta tesis en este centro y al personal técnico y administrativo por su apoyo.

A la Dra. María Luisa Rodríguez Ferrero por su ayuda en la recolección de muestras de trasplante renal y valoración clínica de estos pacientes.

Agradezco a todos los centros colaboradores de los proyectos de investigación, cuyos datos se han presentado en esta tesis doctoral.

A los centros participantes en el estudio multicéntrico de trasplante de corazón: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario La Fe (Valencia), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (A Coruña), Hospital Clínico Universitario Valladolid (Valladolid), Clínica Universidad de Navarra (Pamplona), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau (Barcelona).

A los centros participantes del estudio multicéntrico de trasplante de pulmón: Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital del Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Universitario La Fe de Valencia (Valencia), Hospital Universitario 12 de octubre (Madrid) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

A los centros participantes del estudio multicéntrico de trasplante renal: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia (Valdivia), Universidad Austral de Chile.

A todos los médicos de los centros colaboradores en los estudios multicéntricos de trasplante cardiaco, pulmonar y renal, así como a los investigadores del ensayo clínico de trasplante cardiaco por su contribución de datos clínicos. Especial mención al Dr. Sergio Mezzano por aceptar participar en el estudio multicéntrico de trasplante renal y su contribución con el estudio de pacientes de la Unidad de Nefrología de la Universidad Austral de Chile.

A los responsables de los Servicios de Inmunología que han colaborado en esta tesis mediante la determinación de pruebas inmunoquímicas.

Al Dr. Mario Calvo, exdecano de la Facultad de Medicina y actual Vicerrector Académico de la Universidad Austral de Chile quien me impulsó y ayudó a emigrar hacia otras tierras en busca de nuevos conocimientos y experiencias.

A mi colega Jorge Gómez por su infinita paciencia y su invaluable asesoría estadística.

A Leti mi amiga fiel, compañera de tantas batallas, gracias por ayudarme, apoyarme y ser mi representante legal; quien a pesar del océano que nos separa ha estado conmigo más cerca que nadie.

A mis amigas en Chile, que desde la distancia siempre tuvieron una palabra de apoyo y de ánimo cuando lo necesitaba.

A mis hermanos por creer y confiar en mí y por acompañarme a la distancia.

A mis padres, a mi madre que desde el cielo me acompaña siempre y a mi padre que siempre me apoyó incondicionalmente y me impulsó a volar lo más alto que pueda, gracias por enseñarme a ser una luchadora incansable.

A Dante y Mabel por aceptarme como parte de su familia por apoyarme y ayudarme siempre, gracias.

Y por último pero los más importantes; a Dante mi compañero de vida y de múltiples aventuras, ***gracias por estar***, sin tu apoyo no habría podido lograrlo y a mi pequeño Nicolás, mi motor para seguir adelante, gracias por entender y por apoyar a mamá con un ***te quiero***, con un beso o un abrazo que me dio la fuerza necesaria para seguir adelante y terminar esta tesis.

Este es mi regalo a todos sus sacrificios, gracias totales.

RESUMEN

Son necesarios nuevos biomarcadores para optimizar la detección de riesgo de infección en pacientes trasplantados de órgano sólido. Esta tesis doctoral contiene datos provenientes de tres estudios multicéntricos prospectivos para evaluar perfiles de repuesta humoral que podrían ser capaces de identificar riesgo de infección severa en trasplantados cardíacos, pulmonares y renales. Además, se estudió el impacto de la modificación de la inmunodeficiencia humoral secundaria en trasplante cardíaco mediante un ensayo clínico para prevenir infecciones severas mediante uso de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).

En el estudio multicéntrico de trasplante de corazón se analizaron datos de 170 receptores adultos en ocho centros de España. Los puntos de estudio fueron pre trasplante, día 7 y día 30 post trasplante. Los parámetros inmunológicos incluidos fueron IgG, IgA, IgM, factores de complemento C3 y C4, título específico de anticuerpos antipolisacárido de pneumococo (Anti PN) y citomegalovirus (anti CMV). La variable de resultado fue el desarrollo de infección severa, definida como desarrollo de infección que requirió tratamiento antimicrobiano por vía endovenosa durante los primeros 6 meses. Durante el seguimiento, 53 pacientes (31,2%), desarrollaron al menos una infección grave. Se confirmó que la hipogammaglobulinemia (HGG) IgG al día 7 (definida como IgG <600 mg / dl) es un factor de riesgo de las infecciones en general, así como de infecciones bacterianas y enfermedad por CMV en particular. Al día 7 después del trasplante la combinación de baja IgG <600 mg / dl y bajo C3 <80 mg / dl, presentó fuerte asociación con el riesgo de infección con una odds ratio (OR) ajustada de 7,40 con intervalo de confianza del 95% de 1,48 a 37,03 y una significación estadística $p = 0.014$. Se constató que valores más bajos en la cuantificación de los títulos de anticuerpos anti CMV y en las concentraciones de anticuerpos Anti PN fueron predictores independientes de enfermedad por CMV y de infecciones bacterianas, respectivamente. Así, se demostró que la monitorización inmunológica temprana de los perfiles de inmunidad humoral fue útil para la identificación de alto riesgo de infección severa en receptores de corazón. En este estudio multicéntrico de trasplante cardíaco se encontró una buena correlación entre centros para el biomarcador IgG.

Se analizaron resultados de un ensayo clínico unicéntrico con IGIV en 12 receptores de trasplante cardíaco que presentaron HGG, detectada en la fase de tamizaje del ensayo clínico y definida como la presencia de IgG <500 mg /dl. Recibieron como tratamiento un preparado de

IGIV inespecíficas al 5%. Se cuantificó la reconstitución de la IgG y de los títulos de anticuerpos específicos frente a distintos microorganismos. El evento clínico ha determinar fue el desarrollo de una infección grave tratada por vía endovenosa durante el período de estudio. Los datos sobre el evento se compararon con los de 13 receptores de trasplante cardíaco con HGG post-trasplante que no fueron incluidos en el ensayo clínico y con los de 11 receptores de trasplante cardíaco que no desarrollaron HGG durante el mismo período de estudio. El tiempo medio hasta la detección de HGG fue de 15 días. Se observó reconstitución de la inmunoglobulina IgG total y de anticuerpos específicos anti CMV, anticuerpos anti-*Haemophilus influenza* y anti-hepatitis B, en pacientes tratados con IGIV. Ocurrieron infecciones graves en 3 de 12 (25%) pacientes tratados con IGIV, en 10 de 13 (77%) pacientes con HGG que no recibieron tratamiento con IGIV y en 2 de 11 (18%) pacientes sin HGG (Log-Rank 15,31; $p=0.0005$). Los pacientes tratados no presentaron acontecimientos adversos atribuibles al tratamiento con IVIG y los datos de este estudio demuestran que la terapia profiláctica de reemplazo de IGIV reconstituye con seguridad farmacológica la HGG y los anticuerpos antimicrobianos específicos al mismo tiempo que reduce la prevalencia de infección severa en pacientes portadores de trasplante cardíaco.

En el estudio multicéntrico de trasplante de pulmón se analizaron datos de 82 adultos de 5 centros en España. Los puntos de estudio fueron pre trasplante cuando se encontraba en lista de espera, día 7 y día 30 post trasplante. Los parámetros inmunológicos incluidos fueron IgG, IgA, IgM y factores de complemento C3 y C4, títulos específicos de anticuerpos anti PN y anti CMV. La HGG, definida como niveles de IgG <600 mg/dl a la semana post trasplante de pulmón, fue un factor de riesgo de enfermedad por CMV y de infección fúngica independiente del centro participante. Los niveles de anticuerpos anti PN isotipo IgM menores a 5 mg/dl post trasplante pulmonar presentaron mayor asociación con infección bacteriana. Niveles pre trasplante más bajos de anti CMV se asociaron con riesgo de enfermedad CMV.

En el estudio en trasplante renal se evaluaron 264 pacientes de 5 centros con similar metodología y resultados que en los estudios previos. La prevalencia general de HGG, definida por curva ROC como IgG <700 mg / dl, fue del 11,8% previa al trasplante, 31,4% al día 7 y 30,6% al día 30 post trasplante. Durante el seguimiento 18 (8,5%) de los receptores desarrollaron al menos un episodio de infección por CMV. El nivel de IgG en el día 30 fue menor en los

pacientes que desarrollaron infecciones por CMV tras el trasplante en comparación con los pacientes sin esta complicación (704 ± 276 y $894 \pm 281\%$, respectivamente, $p=0.013$). El análisis ROC reveló una especificidad del 75% para el desarrollo de la infección por CMV del punto de corte seleccionado para la definición de HGG. En el análisis de regresión logística, los receptores de riñón con IgG <700 mg / dl al día 30 fueron tres veces más propensos a desarrollar infección por CMV que los pacientes con valores más altos de IgG (RH 3,33, IC del 95%: 1,05-10,48, $p = 0.04$).

En los tres estudios multicéntricos los receptores de distintos trasplantes de órgano sólido con niveles más bajos de IgG después del trasplante tenían un mayor riesgo de desarrollar infecciones severas. Ésto sugiere el papel de la inmunidad humoral en el control de estas infecciones. La reconstitución temprana de este factor de riesgo en el ensayo clínico con IGIV de trasplante cardiaco con HGG disminuye el riesgo de infección.

El desarrollo de esta tesis doctoral contribuye significativamente a la caracterización de la inmunodeficiencia secundaria asociada a trasplante de órgano sólido. Realiza la validación de la hipogammaglobulinemia, del déficit de anticuerpos específicos y de complemento como factores de riesgo inmunológicos fácilmente evaluables en la práctica clínica. Finalmente presenta una evaluación preliminar de cómo la inmunoterapia con IGIV puede corregir la HGG de manera segura aportando una posible disminución del riesgo de padecer infecciones graves.

SUMMARY

New biomarkers are necessary to improve detection of the risk of severe infection in solid organ transplantation. This doctoral thesis included data of the analysis of 3 prospective multicenter studies to evaluate humoral immunity profiles that could better enable us to identify heart, lung and kidney recipients at risk of severe infections. In addition, data of a pilot clinical trial were studied to evaluate the impact of the immunomodulation of IgG hypogammaglobulinemia (HGG) and specific antibody deficiency by use of intravenous immunoglobulin (IVIG) in heart recipients.

In the multicenter study of heart transplant data from 170 adult recipients at 8 centers in Spain were analyzed. Assessment points were before transplantation, day 7 and day 30 after transplantation. Immune parameters included IgG, IgA, IgM and complement factors C3 and C4, and titers of specific antibody to pneumococcal polysaccharide antigens (anti PN) and to cytomegalovirus (anti CMV). Clinical outcome was defined as an infection episode that needs intravenous anti-microbial therapy during the first 6 months after transplantation. During follow-up, 53 patients (31, 2%) developed at least one severe infection episode. It was confirmed that IgG hypogammaglobulinemia at day 7 (defined as IgG<600 mg/dl) is a risk factor of overall infection in general and of bacterial and cytomegalovirus (CMV) infections. At day 7 after transplantation, the combination of low IgG <600 mg/dl and low C3 <80 mg/dl was strongly associated with the outcome with adjusted odds ratio (OR) 7.40; 95% confidence interval (CI) 1.48 to 37.03 and p=0.014. It was shown that quantification of anti CMV antibody titers and lower anti PN antibody concentrations were independent predictors of CMV disease and bacterial infections, respectively. Thus, it was demonstrated that early immunologic monitoring of humoral immunity profiles proved to be useful for the identification of heart recipients who were at risk of severe infection. In this multicenter study of heart recipient's it was foundw a good correlation of IgG levels among distinct participating centers.

In the clinical trial with IVIG performed to further explore of the role of HGG and the potential impact of its reconstitution 12 cardiac receptors with IgG <500 mg / dl in a screening phase of the trial were enrolled in a screening phase of the clinical trial. A 5% IVIG prepartate was administered to these patients as soon as HGG was detected. IgG and specific antibody titers to different microorganisms were assayed during follow-up. The primary outcome measure was the development of a serious infection during the study period. Data on the primary outcome were compared to those of 13 transplant recipients who developed HGG that were not included in the clinical trial and those from 11 recipients who did not develop HGG during the same study period. The mean time to detection of HGG was 15 days. A significant increase of IgG and specific antibodies named anti-cytomegalovirus antibodies, anti-*Haemophilus influenzae* and anti-hepatitis B antibodies were observed in patients treated with IVIG. Severe infections occurred in 3 of 12 (25%) patients treated with IVIG in 10 of 13 (77%) patients with HGG without IGIV and in 2 of 11 (18%) non-HGG patients (Log-Rank, 15.31 p = 0.0005). Treated patients did not present IVIG attributable adverse events. Data from this study preliminary demonstrate that prophylactic IVIG replacement therapy safely reconstitutes HGG and specific antibodies at the same time this is associated with a lower rate of infection in patients with HGG.

In the multicenter study of lung transplantation, 82 adults were evaluated in 5 centers in Spain. Study assessment points were pre-transplant, day 7 and day 30 post-transplant. Immunological parameters included IgG, IgA, IgM and complement factors C3 and C4, specific titers of anti PN and anti CMV. HGG was defined as IgG levels <600 mg / dl a week after lung transplantation was a risk factor for CMV and fungal infection independent of the participating center. IgM anti PN below 5 mg / dl at day 7 post lung transplantation had higher association with bacterial infection. The presence of minor titers of CMV-specific antibodies in the pre-transplant period were associated with the development of CMV infection in the post-transplant period.

The multicenter prospective study of renal transplantation 264 patients from 5 centers were included and studied with similar methodology and results as in the previous studies. The overall prevalence of HGG defined as less than 700mg / dl was as follows, at baseline 11.8%, at day 7 31.4% and at day 30 29.6%. Day 30 IgG level was lower in patients who developed treated CMV infections after transplantation compared with patients without this complication (704 ± 276 and 894 ± 281 %, respectively, $p = 0.013$). ROC analysis disclosed a specificity of 75% for development of CMV infection of the selected cut-off IgG <700 mg/dl. In logistic regression analysis kidney recipients with IgG <700 mg/dl at day 30 were three times more prone to develop CMV infection than patients with higher IgG values (RH 3.33, 95% CI 1.05-10.48, $p = 0.04$).

In the multicenter studies, solid organ receptors with lower IgG levels after transplantation were at higher risk for development of severe infections. This observation suggests the role of humoral immunity in the control of these infections. In the clinical trial, early reconstitution of hypogammaglobulinemia in heart recipients was associated with a lower rate of severe infection.

This doctoral thesis contributes to a better characterization of secondary immunodeficiency and risk factors for severe infections that develop after solid organ transplantation. This work also provides data for validation of hypogammaglobulinemia and specific antibody deficiency as risk factors easy to evaluate on the bedside. And finally, it also proposes preliminarily that immunotherapy of IgG hypogammaglobulinemia could be a safe therapeutic option in these patients.

ÍNDICE

Agradecimientos	8
Resumen.....	11
Summary	14
ÍNDICE DE TABLAS.....	26
ABREVIATURAS.....	30
I INTRODUCCIÓN	34
1. Trasplante cardíaco, pulmonar y renal: Consideraciones generales	35
1.1 Trasplante cardíaco.....	35
1.1.1 Historia del trasplante cardíaco	36
1.1.2 Situación actual del trasplante cardíaco	38
1.1.3 Supervivencia post trasplante	40
1.1.4 Fármacos inmunosupresores	42
Corticoides: Prednisona	45
Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina A y tacrolimus.....	47
Ciclosporina A.....	48
Tacrolimus	49
1.1.5 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos: Azatriopina y micofenolato mofetil.	50
Azatriopina	50
Micofenolato mofetil	50
1.1.6 Inhibidores de la señal de proliferación (ISP): Sirolimus y everolimus.....	52
Sirolimus.....	52
Everolimus.....	52
1.1.7 Bloqueantes de la IL-2 con su receptor específico	52
Daclizumab	53
Basiliximab	53
1.1.8 Agentes que dificultan el reconocimiento del antígeno	54

Agentes anti linfocitarios	54
Anticuerpo monoclonal anti CD3 OKT3.....	54
Globulina antilinfocitarias	55
Nuevas moléculas	55
1.1.9 Regímenes de inmunosupresión en el trasplante cardíaco	57
Problemas asociados a la inmunosupresión	59
1.1.10 Importancia del citomegalovirus en el trasplante cardíaco	64
Factores de riesgo para la infección y enfermedad por CMV	66
Estado de inmunosupresión del paciente.....	66
Serología del donante y receptor.....	66
Tipo de órgano trasplantado.....	67
Prevención de la infección por CMV	68
Respuesta inmune frente a CMV y su papel en el control de la infección	69
Inmunidad innata	69
Inmunidad adaptativa	70
Inmunidad humoral.....	70
Inmunidad celular	71
Vacunas anti CMV	71
1.1.11 Monitorización inmunológica del paciente trasplantado.....	72
Perfiles inmunológicos asociados a infección en pacientes trasplantados.....	73
Parámetros de la inmunidad humoral adquirida: Inmunoglobulinas séricas, sub clases de IgG y anticuerpos específicos.....	73
Parámetros de la inmunidad humoral innata: Factores del complemento	75
1.2 Trasplante de pulmonar.....	76
1.2.1 Historia del trasplante pulmonar	76
1.2.2 Situación actual del trasplante pulmonar	77
1.2.3 Supervivencia del trasplante de pulmón.....	79
1.2.4 Fármacos inmunosupresores	82

1.2.5	Regímenes de inmunosupresión en el trasplante pulmonar	83
1.2.6	Infecciones en el trasplante pulmonar	89
	Infecciones bacterianas.....	89
	Pseudomona aeruginosa.....	90
	Burkholderia cepacia.....	90
	Mycotarium	91
	Infecciones virales: CMV y Herpes virus humano	91
	Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (CARV)	93
	Infecciones fúngicas	93
	Aspergillus spp	93
	Candida spp.....	94
	Otros hongos filamentosos	94
1.2.7	Profilaxis en trasplante pulmonar	95
	Profilaxis pretrasplante	95
	Profilaxis post trasplante.....	95
	Profilaxis vírica: Anti CMV	95
	Profilaxis fúngica	96
1.2.8	Inmunidad humoral y trasplante pulmonar	96
1.2.9	Monitorización inmunológica en pacientes trasplantados de pulmón	97
	Parámetros de la inmunidad humoral y adquirida: Inmunoglobulinas séricas y anticuerpos específicos.....	97
	Parámetros de inmunidad humoral innata: Factores del complemento	98
1.3	Trasplante renal	99
1.3.1	Historia del trasplante renal.....	99
1.3.2	El trasplante renal en la actualidad	100
1.3.3	Regímenes de inmunosupresión en el trasplante renal.....	101
	Terapia de inducción	101
	Terapia de mantenimiento.....	102

1.3.4	Infecciones en el trasplante renal	103
	Factores predisponentes a infección en trasplante renal	105
	Otras infecciones post trasplante renal	106
1.3.5	Profilaxis en trasplante renal.....	107
	Monitorización inmunológica en trasplante renal	107
II.HIPOTESIS		109
2.	Hipótesis	110
III.OBJETIVOS		111
3.	Objetivos Generales.....	112
3.1	Objetivos específicos	112
IV MATERIAL Y METODOS		113
4.	Sujetos de estudio	114
4.1.1	ESTUDIO TRASPLANTE CARDIACO	114
4.1.2	ESTUDIO TRASPLANTE PULMONAR.....	117
4.1.3	ESTUDIO TRASPLANTE RENAL	119
	Obtención de muestras sanguíneas	120
4.2	Técnicas de laboratorio utilizadas.....	121
4.2.1	Nefelometría	121
4.2.2	ELISA	121
4.2.2.1	ELISA cuantitativo anti- CMV	121
4.2.2.2	ELISA cuantitativo anti polisacárido de neumococo (Anti –PN).....	123
	Isotipos IgG, IgA, IgM	123
4.2.3	Modificación a la técnica cuantitativa de anti polisacárido de neumococo (Anti –PN)	123
4.3	Tiempo de recogida de las muestras	124
4.4	Definición de evento infeccioso	124
4.5	Recogida de información clínica	125
4.6	Análisis estadístico	125
4.7	Reclutamiento DE pacientes post trasplantados de corazón con hGG PARA EL ensayo clínico	127

4.7.1	Pacientes con y sin desarrollo de HGG	130
4.7.2	Técnicas de laboratorio utilizadas ensayo clínico para pacientes post trasplantados de corazón con HGG.....	131
4.7.3	Análisis estadístico para ensayo clínico para pacientes post trasplantados de corazón con HGG	131

V. RESULTADOS 133

5.	Datos cuantitativos globales y por Centro de las variables inmunológicas para trasplante de corazón	134
5.1	Cinética de los biomarcadores evaluados de los 8 Centros participantes para trasplante de corazón	148
5.1.1	Inmunoglobulinas	148
5.1.2	Complemento	148
5.1.3	Anticuerpos Anti pneumococo (Anti PN)	148
5.1.4	Anticuerpos Anti CMV	148
5.2	Cinética detallada de cada biomarcador por Centros participantes para trasplante de corazón	151
5.2.1	Inmunoglobulinas.....	151
5.2.2	Complemento.....	151
5.2.3	Anticuerpos anti pneumococo	152
5.2.4	Anticuerpos anti CMV IgG	152
5.3	Factores de riesgo para infección severa	162
5.3.1	Análisis multivariado y creación de una escala inmunológica	167
5.3.2	Factores de riesgo inmunológico para infecciones específicas	169
5.3.2.1	Infecciones letales tempranas	172
5.4	Estudio de correlación de biomarcadores entre centros participantes.....	172
5.5	Ensayo clínico para pacientes trasplantados de corazón con hGG.....	173
5.6	Estudio Multicéntrico de Trasplante Pulmonar	184
5.6.1	Cinética de los biomarcadores evaluados de los 5 centros participantes para trasplante pulmonar	185
5.6.1.1	Anticuerpo antipneumococo (Anti-PN) IgA e IgM	185
5.6.2	Potenciales biomarcadores de infección específica en trasplante pulmonar	188

5.6.3	Identificación de puntos de corte de los biomarcadores de riesgo de infecciones en trasplante pulmonar	190
5.6.4	Identificación de biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infecciones en trasplante pulmonar: regresión logística	190
5.7	Datos cuantitativos globales y por centro de las variables inmunológicas para trasplante de riñón	192
5.7.1	Cinética de los biomarcadores evaluados en los 5 centros participantes de trasplante renal	202
5.7.1.1	Inmunoglobulinas	202
5.7.1.2	Complemento	202
5.7.2	Análisis preliminar de asociación con riesgo de infección	210
VI	DISCUSIÓN	211
VII	CONCLUSIONES	227
VIII	Publicaciones y trabajos derivados de esta tesis	230
IX	Bibliografía	237
X	ANEXOS	270

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura N° 1. Evolución en el número de trasplantes según registro de la ISHLT 2015</i>	<i>39</i>
<i>Figura N° 2. Evolución en el número de trasplantes en España según RETC 2015</i>	<i>39</i>
<i>N° 3. Evolución de la supervivencia de trasplantes según ISHLT.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura N° 4. Evolución de la supervivencia de trasplantes según RETC.</i>	<i>41</i>
<i>Figura N° 5. Causas de muerte post trasplante cardíaco según RETC</i>	<i>42</i>
<i>Figura N° 6. Modelo de activación de célula T a través de 3 señales</i>	<i>43</i>
<i>Figura N° 7. Mecanismos de acción de los glucocorticoides.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura N° 8. Mecanismos de acción de los inhibidores de la calcineurina</i>	<i>48</i>
<i>Figura N° 9. Mecanismos de acción del micofenolato mofetil.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura N° 10. Mecanismos de acción de los inmunosupresores.</i>	<i>56</i>
<i>Figura N° 11. Distribución porcentual de inmunosupresión de inducción en trasplantados cardíacos</i>	<i>58</i>
<i>Figura N° 12. Distribución porcentual de inmunosupresión de inducción y de mantenimiento en trasplantados cardíacos.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura N° 13. Evolución de procesos infecciosos en pacientes trasplantados</i>	<i>64</i>
<i>Figura N° 14. Registro de trasplantes pulmonares, según Sociedad Internacional de Trasplantes ISHLT (Ref20).....</i>	<i>77</i>
<i>Figura N° 15. Actividad de trasplante pulmonar en España, según ONT.....</i>	<i>78</i>
<i>Figura N° 16. Supervivencia de trasplantes pulmonares, según Sociedad Internacional de Trasplantes ISHLT. (Ref20)</i>	<i>79</i>
<i>Figura N° 17. Supervivencia de trasplantes uni y bipulmonares, según Sociedad Internacional de Trasplantes. (Ref 20).....</i>	<i>80</i>
<i>Figura N° 18. Supervivencia de trasplantes pulmonares, según Registro Español Trasplante Pulmonar 2006-2010</i>	<i>81</i>
<i>Figura N° 19. Causas de mortalidad en trasplante pulmonar según ISHLT 2015 en el periodo 1990-2014</i>	<i>81</i>
<i>Figura N° 20. Terapia inmunosupresora de inducción en adultos ISHLT 2015, periodo 2004-2015</i>	<i>83</i>
<i>Figura N° 21. Supervivencia en adultos con /sin terapia inmunosupresora de inducción según ISHLT 2015, periodo 1994-2014. (Ref 20)</i>	<i>84</i>
<i>Figura N° 22. Terapia inmunosupresora de mantenimiento en TP según ISHLT 2015, Período 2004-2015</i>	<i>87</i>
<i>Figura N° 23. Actividad de trasplante renal.....</i>	<i>100</i>
<i>Figura N° 24. Cronología de infecciones trasplante renal.....</i>	<i>103</i>

<i>Figura N° 25. Esquema de selección de pacientes trasplantados cardíacos que desarrollaron HGG e ingresaron a ensayo clínico. *Pacientes con HGG sin IGIV ** Pacientes sin HGG.....</i>	<i>128</i>
<i>Figura N° 26. Centros hospitalarios participantes para trasplante cardíaco.....</i>	<i>134</i>
<i>Figura N° 27. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos medidos en los 8 centros de trasplante cardíaco</i>	<i>149</i>
<i>Figura N° 28. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos medidos en los 8 centros de trasplante cardíaco</i>	<i>150</i>
<i>Figura N° 29. Cinética de los niveles de IgG pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes</i>	<i>153</i>
<i>Figura N° 30. Cinética de los niveles de IgA pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes.....</i>	<i>154</i>
<i>Figura N° 31. Cinética de los niveles de IgM pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes</i>	<i>155</i>
<i>Figura N° 32. Cinética de los niveles de C3 pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes.....</i>	<i>156</i>
<i>Figura N° 33. Cinética de los niveles de C4 pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes.....</i>	<i>157</i>
<i>Figura N° 34. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgG pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes.</i>	<i>158</i>
<i>Figura N° 35. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgA pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes</i>	<i>159</i>
<i>Figura N° 36. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgM pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes</i>	<i>160</i>
<i>Figura N° 37. Cinética de los niveles de anticuerpos anti CMV IgG pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes.....</i>	<i>161</i>
<i>Figura N° 38. Niveles de anticuerpos anti pneumococo (anti PN) y títulos de anticuerpos anti CMV IgG.....</i>	<i>165</i>
<i>Figura N° 39. Curvas Kaplan Meier mostrando el riesgo acumulado de infección severa durante el seguimiento de biomarcadores a día 7 post trasplante (IgG mg/dl, C3 mg/dl y C4 mg/dl).....</i>	<i>168</i>
<i>Figura N° 40. Evaluación de reproductibilidad de biomarcadores IgG y C3.....</i>	<i>173</i>
<i>Figura N° 41. Biomarcadores inmunológicos. IGIV: pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa.</i>	<i>176</i>
<i>Figura N° 42. Anticuerpos específicos contra antígenos virales (paneles superiores). IgG específicos contra el polisacárido bacteriano (paneles inferiores).....</i>	<i>177</i>
<i>Figura N° 43. Kaplan-Meier muestra la ausencia de infección grave durante el seguimiento.</i>	<i>178</i>
<i>Figura N° 44. Parámetros bioquímicos durante el seguimiento (arriba) y signos vitales durante las infusiones.</i>	<i>181</i>
<i>Figura N° 45. Centros hospitalarios participantes para trasplante pulmonar.</i>	<i>184</i>

<i>Figura N° 46. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgA pre y post trasplante pulmonar de los 5 centros participantes.....</i>	<i>186</i>
<i>Figura N° 47. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgM pre y post trasplante pulmonar de los 5 centros participantes.....</i>	<i>187</i>
<i>Figura N° 48. IgG e infección CMV en trasplante pulmonar.</i>	<i>189</i>
<i>Figura N° 49. IgM anti pneumococo e infección en trasplante pulmonar.</i>	<i>191</i>
<i>Figura N° 50. Centros hospitalarios participantes para trasplante renal</i>	<i>192</i>
<i>Figura N° 51. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos medidos en los 5 centros de trasplante renal.</i>	<i>203</i>
<i>Figura N° 52. Cinética de los niveles de IgG pre y post trasplante renal 5 centros.</i>	<i>204</i>
<i>Figura N° 53. Cinética de los niveles de IgA pre y post trasplante renal 5 centros.</i>	<i>205</i>
<i>Figura N° 54. Cinética de los niveles de IgM pre y post trasplante renal 5 centros.</i>	<i>206</i>
<i>Figura N° 55. Cinética de los niveles de C3 pre y post trasplante renal 5 centros.</i>	<i>207</i>
<i>Figura N° 56. Cinética de los niveles de C4 pre y post trasplante renal 5 centros.</i>	<i>208</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla N° 1. Asociación entre terapia inmunosupresora y riesgo de infección.</i>	62
<i>Tabla N° 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en 8 centros españoles</i>	115
<i>Tabla N° 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en 5 centros españoles.</i>	118
<i>Tabla N° 4. Parámetros inmunológicos del estudio pre trasplante cardiaco en 8 centros españoles</i>	135
<i>Tabla N° 5. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco post trasplante a día 7 en 8 centros españoles</i>	135
<i>Tabla N° 6. Parámetros inmunológicos del estudio cardíaco post trasplante a día 30 en 8 centros españoles</i>	135
<i>Tabla N° 7. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 1</i>	136
<i>Tabla N° 8. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 2</i>	136
<i>Tabla N° 9. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 3</i>	136
<i>Tabla N° 10. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 4</i>	137
<i>Tabla N° 11. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 5</i>	137
<i>Tabla N° 12. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 6</i>	137
<i>Tabla N° 13. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 7</i>	138
<i>Tabla N° 14. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 8</i>	138
<i>Tabla N° 15. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 1</i>	139
<i>Tabla N° 16. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 2</i>	139
<i>Tabla N° 17. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 5</i>	139
<i>Tabla N° 18. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 6</i>	140
<i>Tabla N° 19. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 7</i>	140
<i>Tabla N° 20. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 8</i>	140
<i>Tabla N° 21. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 1</i>	141
<i>Tabla N° 22. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 2</i>	141
<i>Tabla N° 23. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 3</i>	141
<i>Tabla N° 24. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 4</i>	142
<i>Tabla N° 25. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 5</i>	142

<i>Tabla N° 26. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 6.....</i>	<i>142</i>
<i>Tabla N° 27. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 7.....</i>	<i>143</i>
<i>Tabla N° 28. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 8.....</i>	<i>143</i>
<i>Tabla N° 29. Cálculo de la Normalidad de los Biomarcadores evaluados en los 8 centros participantes.....</i>	<i>144</i>
<i>Tabla N° 30. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio pre trasplante de corazón de los 8 centros participantes.....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla N° 31. Correlaciones entre variables inmunológicas en el día 7 post trasplante de corazón de los 8 centros participantes.....</i>	<i>146</i>
<i>Tabla N° 32. Correlaciones entre variables inmunológicas en el día 30 post trasplante de corazón de los 8 centros participantes.....</i>	<i>147</i>
<i>Tabla N° 33. Alteraciones inmunológicas de estudio multicéntrico en receptores de trasplante de corazón</i>	<i>162</i>
<i>Tabla N° 34. Datos demográficos y clínicos de pacientes trasplantados cardiacos con y sin infección.....</i>	<i>163</i>
<i>Tabla N° 35. Microorganismos identificados durante el primer episodio de infección severa</i>	<i>164</i>
<i>Tabla N° 36. Factores de riesgo inmunológicos y clínicos en el desarrollo de infecciones severas.....</i>	<i>166</i>
<i>Tabla N° 37. Análisis multivariado de regresión logística de factores de riesgo inmunológicos para el desarrollo de infección grave.....</i>	<i>168</i>
<i>Tabla N° 38. Factores de riesgo clínico e inmunológico para el desarrollo de infección bacteriana severa.</i>	<i>169</i>
<i>Tabla N° 39. Análisis de regresión logística multivariado de factores de riesgo inmunológico para el desarrollo de infección bacteriana severa</i>	<i>170</i>
<i>Tabla N° 40. Factores de riesgo clínico e inmunológico para el desarrollo de enfermedad por CMV.</i>	<i>171</i>
<i>Tabla N° 41. Análisis regresión logística multivariado de factores de riesgo inmunológico para el desarrollo de enfermedad por CMV.....</i>	<i>172</i>
<i>Tabla N° 42. Características clínicas de pacientes reclutados para ensayo clínico.....</i>	<i>175</i>
<i>Tabla N° 43. Características clínicas de pacientes trasplantados cardiacos en ensayo clínico.....</i>	<i>179</i>
<i>Tabla N° 44. Microorganismos identificados durante el primer episodio de infección severa.</i>	<i>181</i>
<i>Tabla N° 45. Dosis administradas de IGIV (mg) durante el ensayo clínico.....</i>	<i>182</i>
<i>Tabla N° 46. Eventos adversos registrados durante el ensayo clínico en pacientes tratados con IGIV</i>	<i>183</i>
<i>Tabla N° 47. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infección bacteriana tras el trasplante pulmonar.....</i>	<i>188</i>

<i>Tabla N° 48. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan neumonía tras el trasplante pulmonar</i>	<i>188</i>
<i>Tabla N° 49. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infecciones recurrentes tras el trasplante pulmonar</i>	<i>188</i>
<i>Tabla N° 50. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infección fúngica tras el trasplante pulmonar.....</i>	<i>189</i>
<i>Tabla N° 51. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infección por citomegalovirus tras el trasplante pulmonar.....</i>	<i>189</i>
<i>Tabla N° 52. Biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infección bacteriana</i>	<i>190</i>
<i>Tabla N° 53. Biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infecciones recurrentes.....</i>	<i>191</i>
<i>Tabla N° 54. Biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infección por hongos.....</i>	<i>191</i>
<i>Tabla N° 55. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal en 5 centros.....</i>	<i>193</i>
<i>Tabla N° 56. Parámetros inmunológicos del estudio renal postrasplante a día 7 en 5 centros.....</i>	<i>193</i>
<i>Tabla N° 57. Parámetros inmunológicos del estudio renal postrasplante a día 30 en 5 centros.....</i>	<i>193</i>
<i>Tabla N° 58. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 1.....</i>	<i>194</i>
<i>Tabla N° 59. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 2.....</i>	<i>194</i>
<i>Tabla N° 60. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 3.....</i>	<i>194</i>
<i>Tabla N° 61. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 4.....</i>	<i>195</i>
<i>Tabla N° 62. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 5.....</i>	<i>195</i>
<i>Tabla N° 63. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 1.....</i>	<i>196</i>
<i>Tabla N° 64. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal. Centro N° 2.....</i>	<i>196</i>
<i>Tabla N° 65. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 3.....</i>	<i>196</i>
<i>Tabla N° 66. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 4.....</i>	<i>197</i>
<i>Tabla N° 67. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 5.....</i>	<i>197</i>
<i>Tabla N° 68. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 postrasplante renal Centro N° 1.....</i>	<i>198</i>
<i>Tabla N° 69. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal. Centro N° 2</i>	<i>198</i>
<i>Tabla N° 70. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal Centro N° 3</i>	<i>198</i>
<i>Tabla N° 71. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal Centro N° 4</i>	<i>199</i>
<i>Tabla N° 72. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal Centro N° 5</i>	<i>199</i>

<i>Tabla N° 73. Cálculo de la Normalidad de los biomarcadores evaluados en los 5 centros participantes.....</i>	<i>200</i>
<i>Tabla N° 74. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio pre trasplante renal de los</i>	<i>201</i>
<i>Tabla N° 75. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio post trasplante renal a día 7</i>	<i>201</i>
<i>Tabla N° 76. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio post trasplante renal a día 30</i>	<i>201</i>
<i>Tabla N° 77. Prevalencia de alteraciones inmunológicas en trasplante renal</i>	<i>209</i>

ABREVIATURAS

A

ADN: Acido desoxirribonucleico

AMF: Acido micofenólico

AZA: Azatriopina

ATG: Globulina antitimocito

AI: Aspergilosis invasiva

Anti-PN: Anticuerpos anti-pneumococo

B

BOS: Síndrome de bronquitis obliterante

BAL: Lavados bronquialveolares

C

CsA: Cicloporina A

CfA: Ciclofilinas

CaN: Calcineurina

CMV: Citomegalovirus

CARV: Virus respiratorios adquiridos en la comunidad

D

DLBCL: Linfoma de células B grandes difuso

E

ERGC: Elementos de respuesta a glucocorticoides

EBV: Virus Epstein- Barr

F

FDA: Administración de medicamentos y alimentos

FK506: Tacrolimus

G

GC: Glucocorticoides

GCR: Receptores de glucocorticoides

cGCR: Receptores citosólicos de glucocorticoides

mGCR: Receptores de membrana de glucocorticoides

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos – macrófagos

GMF: Guanosín monofosfato

H

HC: Hipocomplementemia

HGPRTasa: Hipoxantina guanina fosforilbosiltransferasa

HSV: Virus Herpes simplex

HIV: Virus de inmunodeficiencia humana

HHV-5: Herpes virus humano tipo 5

HGG: Hipogammaglobulinemia

HTA: Hipertensión arterial

I

IFN γ : Interferón γ

IMP: Inosín monofosfato

IMPDH: Inosin monofosfato deshidrogenasa

ISP: Inhibidores de la señal de producción

IL: Interleucina

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

IFI: Infección fúngica invasiva

ITU: Infección urinaria

IGIV: Inmunoglobulina Intravenosa

L

LAS: Lung Allocation Score /Puntaje asignación pulmonar

LNH: Linfoma no Hodgkin

M

MMF: Micofenolato mofetil

MBL: Mannose binding lectin

N

NF-AT: Factor nuclear de células T activadas

NF kB: Factor nuclear Kb

NCI: Nefropatía crónica del injerto

NK: Natural killer

O

ONT: Organización nacional de trasplante

P

PTLD: Desórdenes linfoproliferativos post trasplante

PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

PMP: Por millón de población

R

RETC: Registro Español de Trasplante Cardíaco

RETP: Registro Español Trasplante Pulmonar

T

TC: Trasplante cardiaco

TCD4+: Linfocito T Cluster Differentiation CD 4

TP: Trasplante pulmonar

TR: Trasplante renal

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol

TOS: Trasplante de órgano sólido

TLR: Receptores tipo Toll

V

VVZ: Virus Varicela Zoster

I INTRODUCCIÓN

1. TRASPLANTE CARDÍACO, PULMONAR Y RENAL: CONSIDERACIONES GENERALES

El trasplante constituye el tratamiento óptimo para un paciente cuando un órgano ya no es capaz de cumplir su función y los importantes avances que ha tenido la inmunosupresión moderna han permitido excelentes resultados a corto plazo. Sin embargo, el uso cada vez más amplio de estos nuevos inmunosupresores y terapias biológicas, se ha visto acompañado por un aumento en el número de informes de efectos adversos graves (1). Uno de estos efectos es la infección, representando una fuente significativa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido (2), transformándose en la primera causa de muerte entre los primeros 6 meses a 10 años post-trasplante (3). Estas complicaciones infecciosas son perjudiciales y costosas, por lo que la búsqueda y validación de biomarcadores para predecir y evitar su desarrollo es cada vez más necesaria.

Monitorizar los mediadores de la respuesta inmune innata y adaptativa ha demostrado ser útil en la predicción de complicaciones infecciosas en diferentes modelos humanos de enfermedad (4), lo que permitiría desarrollar estrategias de prevención para disminuir el riesgo de infección, así como modular las terapias biológicas e inmunosupresoras.

1.1 TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco (TC) es la mejor opción terapéutica para el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en fase terminal que no presenten contraindicaciones.

En los últimos años se ha producido un incremento de potenciales pacientes candidatos a recibir trasplante; esto es debido a factores como el aumento en la esperanza de vida de la población y el mejor manejo de pacientes con cardiopatías crónicas que llegan a su etapa terminal.

Además, los avances en el campo de la inmunosupresión, la monitorización de las complicaciones infecciosas, la adecuada selección de receptores y donantes, así como el manejo perioperatorio ha permitido mejorar cada vez más la eficacia de este tratamiento cuyo éxito depende de múltiples variables.

Actualmente y según datos recogidos en el Registro Mundial de Trasplantes y gestionados por el Registro Español de Trasplante Cardíaco (RECT), cada año se realizan entre 4000 y 5000 trasplantes en el mundo (19).

1.1.1 Historia del trasplante cardíaco

A comienzos del siglo XX el investigador Alexis Carrel; cirujano francés que trabaja en colaboración con el Dr. Charles Guthrie en la Universidad de Chicago, investigando y perfeccionando nuevas técnicas de anastomosis vasculares."Intercambia" órganos completos a posiciones diversas, "heterotópicas" (del griego "*heteros*", otro, y "*topos*", lugar). En 1905 publica su trabajo titulado "El trasplante de venas y órganos" donde detalla múltiples operaciones experimentales que incluían el primer trasplante animal heterotópico de corazón (5).

Debido a sus estudios Alexis Carrel recibe en 1912 el premio Nobel de medicina o fisiología, y ha sido llamado el "padre" de la cirugía vascular y del trasplante de órganos (6).

Pese a esto, su actividad no fue continuada hasta 1933, año en que Frank C. Mann y su equipo, en la Clínica Mayo, publican dos técnicas detalladas para la realización de trasplante cardíaco heterotópico (7).

A las anteriores investigaciones le siguen las del cirujano ruso Vladimir Petrovich Demikhov quien desarrolla una serie de procedimientos de trasplante cardíaco ortotópico en animales con supervivencia algo mayor de 15 horas, una vez excluido el órgano propio de la circulación del receptor (8).

Transcurriría un buen tiempo hasta que en 1953 W.B. Neptune y colaboradores, en el "*Hahnemann Medical College*" de Filadelfia, utilizan hipotermia para realizar un trasplante cardíaco en posición ortotópica, también en animales.

Otro avance en el camino del trasplante cardíaco es el alcanzado por Webb y Howard en 1957, en la Universidad de Mississippi, quienes emplean una bomba oxigenadora para realizar un trasplante cardiopulmonar en posición ortotópica (9).

A comienzos de los años 60 el grupo de la Universidad de Stanford liderado por el Dr. Norman Shumway publica la técnica para realizar un homotrasplante cardíaco en perros, mejorando los métodos de conservación del órgano, lo que podía hacer pensar que sería posible un trasplante cardíaco en humanos (10).

En el año 1964, el mismo Shumway (11), realiza el primer trasplante de corazón de un chimpancé a un hombre de 68 años con enfermedad coronaria severa no revascularizable en situación de insuficiencia cardíaca terminal. Aunque el procedimiento fue un éxito, el corazón del simio fue demasiado pequeño para mantener la circulación, falleciendo a las pocas horas (12).

Es finalmente en Sudáfrica en 1967, donde el Dr. Christian Barnard y sus colaboradores llevan a cabo el primer trasplante de corazón en un paciente humano. El paciente logró sobrevivir 18 días y murió de neumonía bilateral por *Pseudomona* (13).

Un mes después de este primer trasplante es el propio Dr. Barnard quien realiza el segundo, consiguiendo en este caso una supervivencia de 20 meses. Un año después el Dr. Kantrowitz en el Hospital Maimonides de Brooklyn realiza el primer trasplante en Estados Unidos. El 6 de enero de 1968 el Dr. Shumway sería quien realizaría el cuarto trasplante cardíaco del mundo (14).

Durante los años siguientes se realizan trasplantes cardíacos con una sobrevida que no supera el 20%, ésto es asociado al fenómeno de rechazo del órgano y la escasa terapia inmunosupresora de la época. Es en este punto que el grupo del Dr. Shumway centra sus investigaciones mejorando los resultados en los años siguientes. Publica en 1974 sus experiencias, consiguiendo sobrevida de 49% a los 6 meses y de 30 % a los 2 años (15).

Pero no es hasta el año 1981 con la introducción de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo, asociado a inmunosupresores como la azatiopina y los corticoides que se produce una mejora en los resultados dando inicio a la era del trasplante

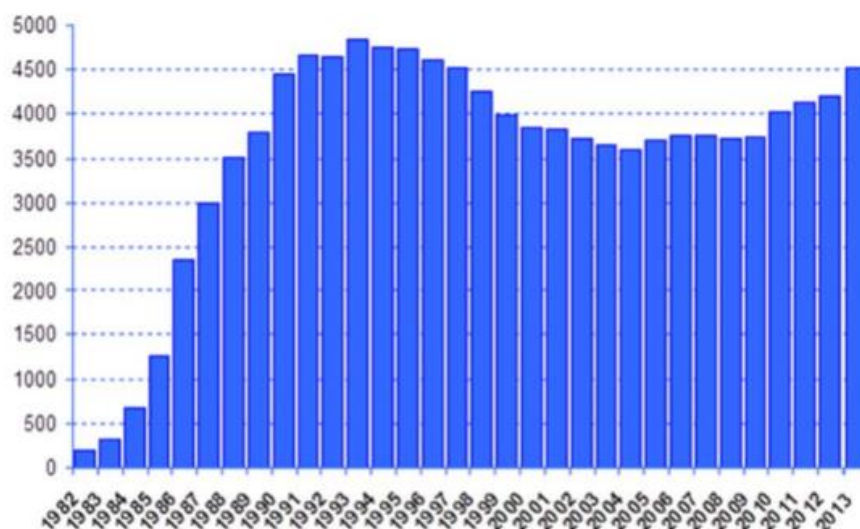
como tratamiento a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en fase terminal que no presenten contraindicaciones (16, 17).

En España el 8 de mayo de 1984, en el Hospital San Pablo de Barcelona, se realiza el primer trasplante de corazón dirigido por los Drs. Josep María Caralps y Josep Oriol Bonin. El paciente sobreviviría 9 meses y fallecería aparentemente por una crisis de rechazo (18). Actualmente, este procedimiento quirúrgico se realiza en 17 centros de todo el país y cada año el número de pacientes que es sometido a un trasplante cardíaco oscila entre 240 y 290 (19).

1.1.2 Situación actual del trasplante cardíaco

Según el reporte de la *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* presentado en 2015 con información actualizada, hasta el año 2013 se habrían realizado un total de 4.477 trasplantes cardíacos en el mundo, unos 400 más que años anteriores (20). En la figura N°1 se muestra la evolución en el número de trasplantes cardíacos realizados según *ISHLT*. Como se observa en un comienzo tras los ocasionales procedimientos, el número comienza a hacerse estable para alcanzar su pico máximo durante la década de los 80 probablemente debido a la introducción de nuevas terapias inmunosupresoras.

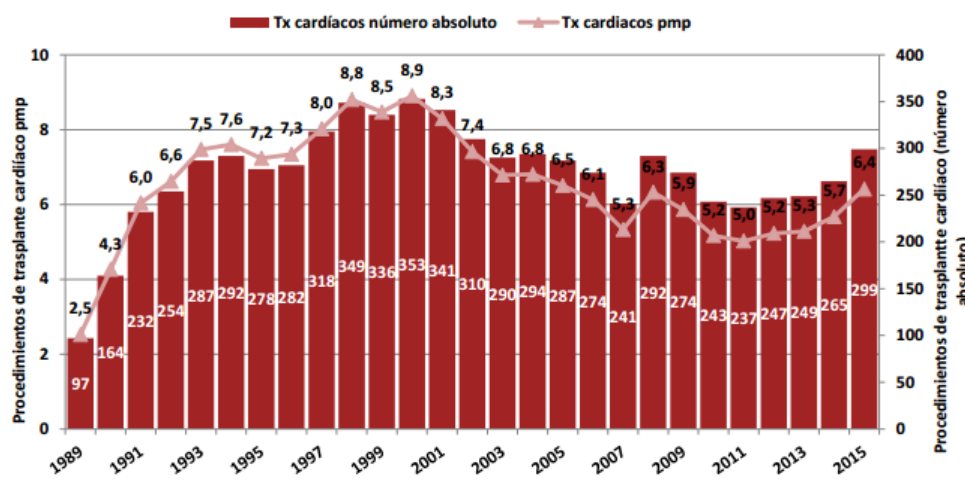
Posteriormente se ha producido un descenso en la actividad trasplantadora asociado a la disminución en el número de donantes. Aun así, la cantidad de trasplantes en los últimos años se ha estabilizado por encima de los 3.500 trasplantes anuales y posesiona a España como el país líder en donación de órganos. En España el trasplante cardíaco es una terapia consolidada y de uso rutinario en muchos centros hospitalarios. Desde el inicio de este tipo de actividad en el año 1984 hasta la actualidad, se han realizado 7.588 trasplantes cardíacos.



Rev Esp. Cardiol. Supl. 2015; 15 (B):31-42

Figura N° 1. Evolución en el número de trasplantes según registro de la ISHLT 2015

La figura N°2 muestra la evolución del número de trasplantes, desde al año 1989 hasta el 2015, durante ese año se han realizado 299 procedimientos de esta naturaleza en el total del estado, lo que supone una actividad de 6,4 trasplantes cardíacos por millón de población (p.m.p.). Observándose una evolución similar a la del registro internacional de la *ISHLT*.



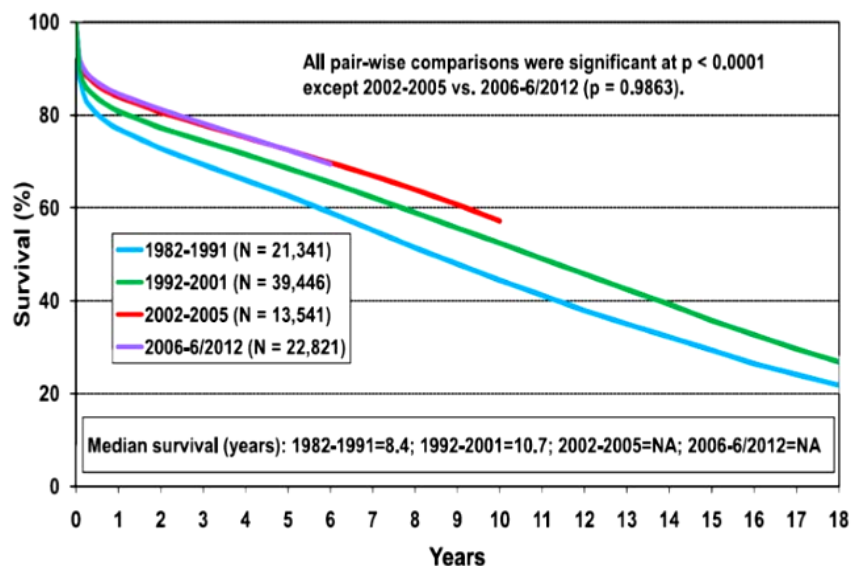
Memoria Corazón 2015. ONT

Figura N° 2. Evolución en el número de trasplantes en España según RETC 2015

De acuerdo el último informe del RETC (Registro Español de Trasplante Cardíaco) el perfil clínico del paciente que se trasplanta tiene una media de edad de 52 ± 12 años; el 71% son varones, con diagnósticos basales de miocardiopatía isquémica (28,1%), dilatada idiopática (20%), valvular (9,5%) y otras etiologías (42,4%) (19).

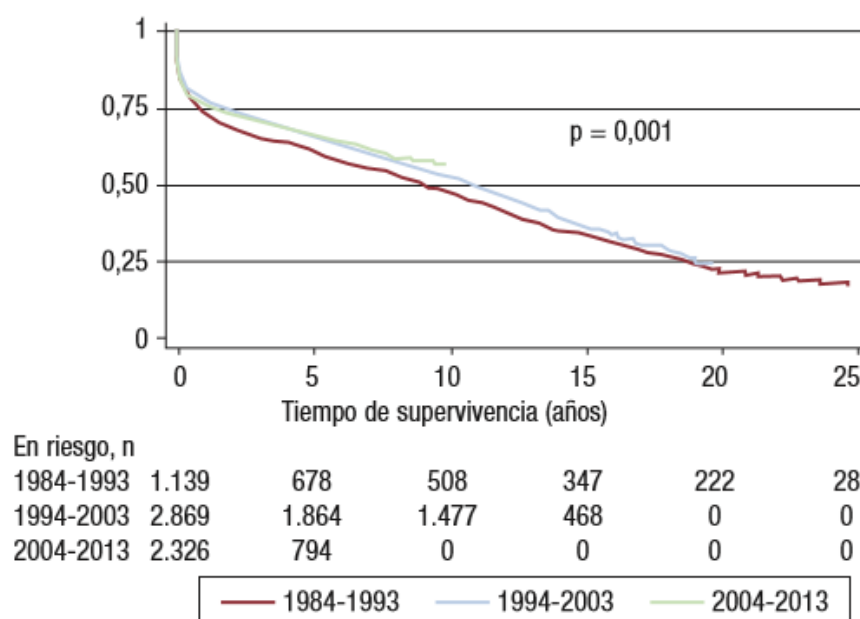
1.1.3 Supervivencia post trasplante

Según el reporte de la *ISHLT* la supervivencia de los pacientes trasplantados al primer año es de un 81% y de 69% al quinto, con una mediana de supervivencia de 11 años. En los últimos años la supervivencia ha mejorado con respecto a décadas anteriores. De hecho, no se muestran diferencias significativas al comparar la supervivencia a un año entre los periodos 2002-2005 y 2006-2013, tal como se observa en la figura N°3.



N° 3. Evolución de la supervivencia de trasplantes según ISHLT

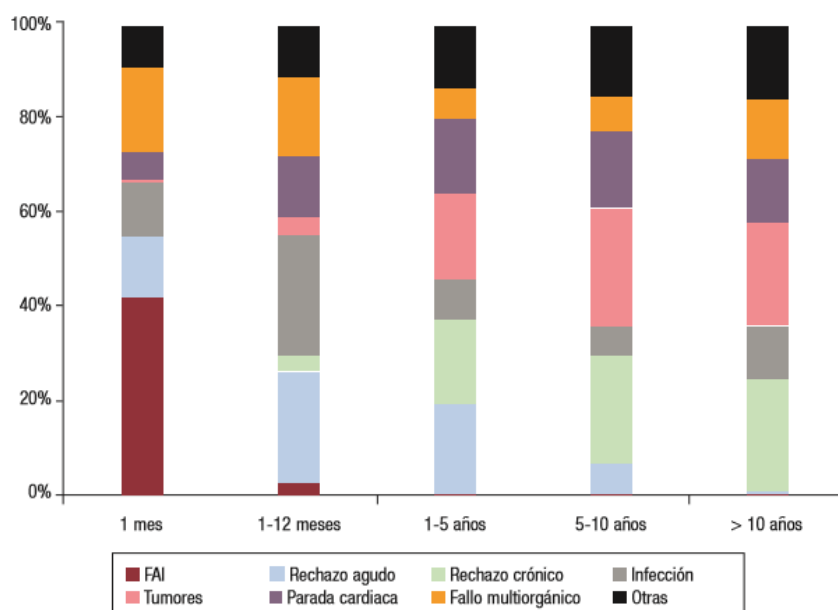
Del mismo modo, la supervivencia en España también se ha incrementado con los años. Así lo recoge el XXV informe oficial del RETC que señala que la probabilidad de supervivencia tras 1, 5, 10 y 15 años es de 78%, el 67%, el 54% y 40% respectivamente, esto supone una mortalidad promedio anual de 2.3% y una mediana de supervivencia de 10,9 años. En los últimos 5 años la probabilidad de supervivencia tras 1 y 5 años es de 85 y 73% respectivamente (19), como se observa en la figura N°4.



F. González-Vílchez 2015, según RETC. (Ref 19)

Figura N° 4. Evolución de la supervivencia de trasplantes según RETC.

Del mismo documento se extrae que las causas individuales de fallecimiento más frecuentes son infección (13,9%), enfermedad vascular del injerto (12,4%), incluidos muerte súbita y «rechazo crónico», fallo multiorgánico (12%), neoplasias (10,7%) y fallo agudo del injerto (8,1%). El rechazo agudo solo supuso un 3,9% de las causas de muerte totales. Las causas de fallecimiento cambian según el periodo postrasplante que se considere. En el primer mes postrasplante, el 40% de los fallecimientos se produce por fallo primario del injerto. Después del primer mes y hasta cumplir el primer año, el rechazo agudo y sobre todo las infecciones son la principal causa de muerte. Después del primer año, la causa mayoritaria son los tumores y las distintas manifestaciones de la enfermedad vascular del injerto (rechazo crónico, muerte súbita) (19). Los datos se muestran en la figura N°5.



F. González-Vílchez 2015, según RETC. (Ref 19)

Figura N° 5. Causas de muerte post trasplante cardíaco según RETC

De esta manera se comprueba que la infección parece estar alcanzado un rol protagónico como causa de mortalidad, mientras que el rechazo agudo parece estar más controlado, esto probablemente por la introducción de fármacos inmunosupresores, que previenen el rechazo, pero que comprometen el estado general de inmunocompetencia de los pacientes, produciendo un desequilibrio en su sistema inmunológico que favorece desarrollo de infecciones oportunistas.

1.1.4 Fármacos inmunosupresores

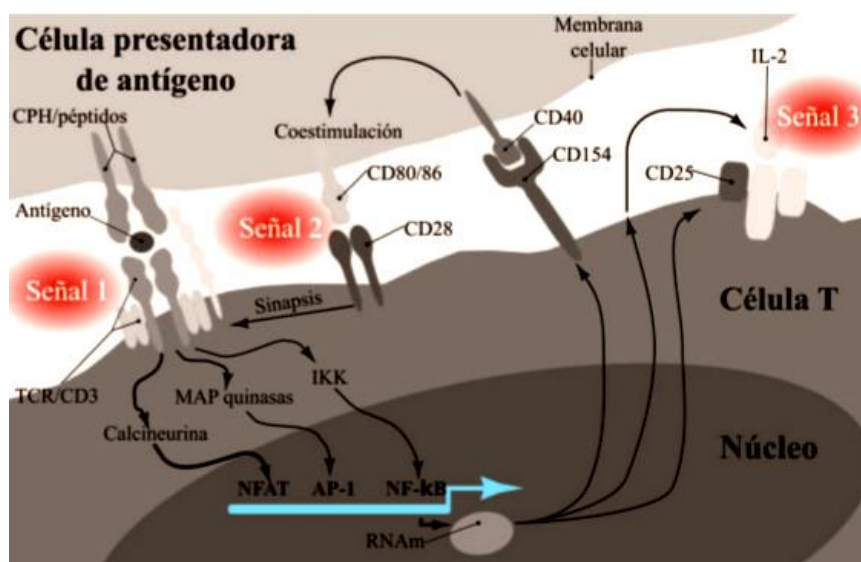
El principio básico de los fármacos inmunosupresores usados en la actualidad consiste en la capacidad de suprimir la respuesta inmunológica que se desencadena luego del reconocimiento alogénico (21).

El objetivo de la terapia inmunosupresora se basa en conseguir la máxima supervivencia del injerto al mismo tiempo que la mejor calidad de vida para el paciente con los mínimos efectos secundarios, por lo que es fundamental llegar a individualizar el tratamiento inmunosupresor para cada paciente, valorando factores como el donante, el receptor y la evolución post trasplante. En el caso de trasplante cardíaco lo óptimo es conseguir una inmunosupresión que

reduzca al máximo el rechazo agudo, no origine infección, ni lleve a una neoplasia y no aumente el riesgo de daño cardiovascular (21).

Los agentes inmunosupresores disponibles actualmente presentan distinto mecanismo de acción y diferentes perfiles de seguridad, lo que permite utilizar, en distintas combinaciones, inmunosupresores que actúan en diferentes fases del ciclo celular, con la intención de conseguir un nivel adecuado de inmunosupresión y disminuir los efectos secundarios asociados (22).

Los fármacos inmunosupresores actúan generalmente inhibiendo los mecanismos de activación de los linfocitos T ejerciendo su acción a diferentes niveles (22). Esta activación y proliferación de la célula T requiere de al menos tres señales mediadas por la interacción con los aloantígenos (23), como se observa en la figura N° 6.



Adaptado de Halloran PF *et al.* 2004 (Ref 23)

Figura N° 6. Modelo de activación de célula T a través de 3 señales

En este modelo la señal 1 reconoce el antígeno por el complejo TCR/CD3 durante la sinapsis inmunológica, mientras que la señal 2 está mediada por moléculas complementarias que inducen la activación celular (CD80-86/CD28). Ambas señales desencadenan 3 mecanismos de activación intracelular: la vía Ca^{2+} - calcineurina, la vía de las MAPs quinasas y la vía de quinasas

C- factor nuclear κ B (NF κ B). Estas vías activan la transcripción de factores que inducen la expresión de genes de citocinas, entre los que se encuentran la IL2 y otras moléculas como CD154 (CD 40 L) y CD25 (IL-2R). El aumento de IL-2 activa la señal 3 que está mediada por la interacción de IL-2/ IL2R, quienes finalmente inducen la proliferación celular (24).

Los principales tratamientos inmunosupresores utilizados en los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido pueden clasificarse en 7 grupos (54):

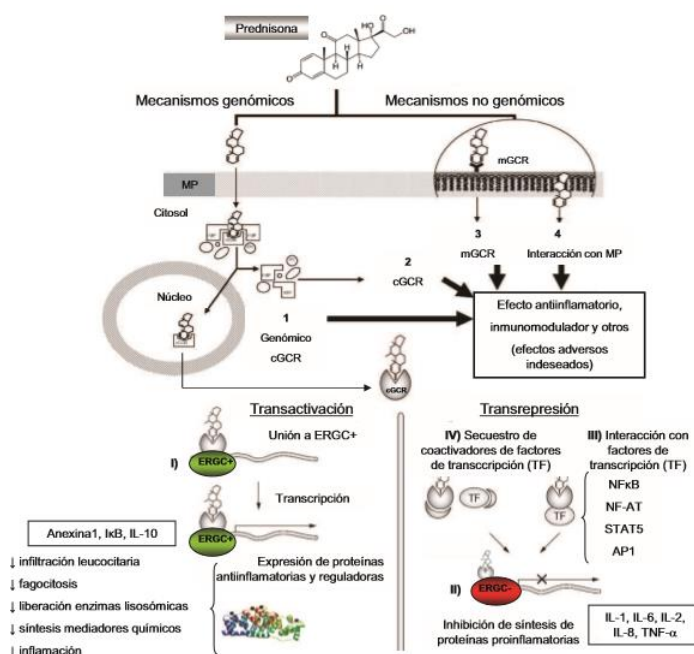
- Glucocorticoides: Prednisona, metilprednisolona.
- Inhibidores de la calcineurina: Inhiben la síntesis de IL-2.
- Agentes que interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos: Antimetabolitos
- Inhibidores de la señal de proliferación: Bloquean la señal de proliferación.
- Bloqueantes de la unión de la IL-2 con su receptor específico: Anticuerpos contra el receptor de IL-2.
- Agentes que dificultan el reconocimiento del antígeno: Anticuerpos monoclonales anti-CD3 y preparaciones anti linfocitarias policlonales.
- Agentes que destruyen los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides: Anticuerpos monoclonales y preparaciones anti linfocitarias policlonales.

Corticoides: Prednisona

Los glucocorticoides (GC) se utilizan desde los inicios en el tratamiento de pacientes trasplantados, esto porque poseen una potente acción antiinflamatoria y efectos inmunomoduladores específicos. Uno de los más utilizados en la clínica es la prednisona, un fármaco inactivo que se metaboliza a prednisolona, su forma activa (26).

Su mecanismo de acción es multifactorial, actuando en la mayoría de los procesos que regulan la respuesta inmune (25). Su eficacia terapéutica se debe a la inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-2, IL-8, TNF α). Aumenta el número de neutrófilos circulantes, disminuyendo el de linfocitos y monocitos, disminuye la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad (CPH) de clase II en monocitos y macrófagos, inhibe también la respuesta de los mastocitos a la IgE (26).

Sus efectos terapéuticos están mediados por dos tipos diferentes de mecanismos: genómico y no genómico, (27) como se observa en la figura N° 7.



Adaptado de Stahn C *et al.* 2007 y 2008(Ref 27)

Figura N° 7. Mecanismos de acción de los glucocorticoides

La vía genómica implica la unión de los GC con receptores citoplasmáticos específicos (cGCR) que por su condición lipofílica pueden atravesar la membrana celular. Cuando están en estado

inactivo, el receptor forma un complejo con algunas proteínas de estrés térmico como (HSP70, HSP90) inmunofilinas, cochaperonas (p23, Src) y algunas quinasas de la familia MAP (28). Cuando los GC difunden pasivamente la membrana celular, se unen a cGCR y se producen cambios estructurales en este último que determina la disociación de las chaperonas y el complejo GC-cGCR se transloca al núcleo donde interactúa con el ADN en sitios llamados *elementos de respuesta a glucocorticoides (ERGC)*, regulando la expresión de algunos genes (29).

Al activarse estos receptores se desencadenan dos mecanismos de acción genómicas diferentes: efecto inductor de genes antiinflamatorios (transactivación) y efecto represor de genes proinflamatorios (transrepresión) (30). En la transactivación, el complejo forma un homodímero que se une a ERGC+ y activa la transcripción y síntesis de proteínas inflamatorias como la anexina 1 (lipocortina- 1) numerosas enzimas y proteínas reguladoras. Las lipocortinas inhiben la síntesis de la fosfolipasa A2, necesaria para la síntesis de ácido araquidónico por lo que disminuye la síntesis de mediadores químicos de la inflamación, como prostaglandinas y leucotrienos, afectando la capacidad leucocitaria. (29,30). En la transrepresión, un proceso donde una proteína reprime o inhibe la actividad de una segunda proteína mediante interacción proteína-proteína, se describen dos mecanismos; uno de ellos es similar al inductor, pero la interacción directa del complejo monomérico GC-cGCR con el ADN, no expresa los genes proinflamatorios y el sitio de interacción se denomina ERGC (30).

Los efectos no genómicos inmediatos de los de GC, se subdividen en tres grupos: mediados por receptores citosólicos (cGCR) (31) otros por receptores de membrana (cGCR) (32) y por interacciones inespecíficas con la membrana plasmática que cambian las propiedades fisicoquímicas (33).

Además, los glucocorticoides tienen un efecto inmunosupresor generalizado, ya que inhiben la síntesis y secreción de factores quimiotácticos y de agentes vasodilatadores, impidiendo la redistribución de los linfocitos al tejido linfático (34).

Los GC forman parte de la mayoría de los protocolos de inmunosupresión tanto para la terapia de mantenimiento como para los episodios de rechazo agudo, constituyendo el tratamiento de elección en estos casos; como diabetogénesis, redistribución de los tejidos grasos, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, miopatías, alteraciones de la cicatrices, edemas y producción de reacciones psicóticas (35). Sin embargo, el principal problema es la aparición de numerosos efectos secundarios perjudiciales en la calidad de vida del paciente y aceleran la progresión del rechazo crónico. Es por esto por lo que muchos equipos de salud intentan retirarlos lo más precozmente tras los primeros meses de trasplante (36, 37, 38).

Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina A y tacrolimus

Los anticalcineurínicos constituyen la base fundamental de la inmunosupresión en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. La introducción de la ciclosporina en la década de los 80 marco un gran avance en la historia de los trasplantes, produciendo un aumento de la supervivencia de los pacientes trasplantados, transformándose en un factor fundamental del desarrollo y avance de esta técnica (39, 40).

Su mecanismo de acción radica en bloquear la señal de transducción dependiente del Calcio procedente del receptor de las células T, inhibiendo la activación de los linfocitos CD4+. Se unen con alta afinidad a las inmunofilinas, familia de proteínas citoplasmáticas presente en la mayoría de las células (40). Su efecto fundamental es la inhibición específica y reversible de la síntesis y liberación de IL-2 y de la expresión del receptor de IL-2 en la superficie de las células T, bloqueando de manera específica y reversible la división calcio-dependiente de las células T entre la fase de reposo (G0) y la fase de activación (G1) del ciclo celular, evitando la expansión de linfocitos T citotóxicos, respetando las subpoblaciones de linfocitos T supresores (41, 42). En la figura N° 8 se observa el mecanismo de acción de los anticalcineurínicos.

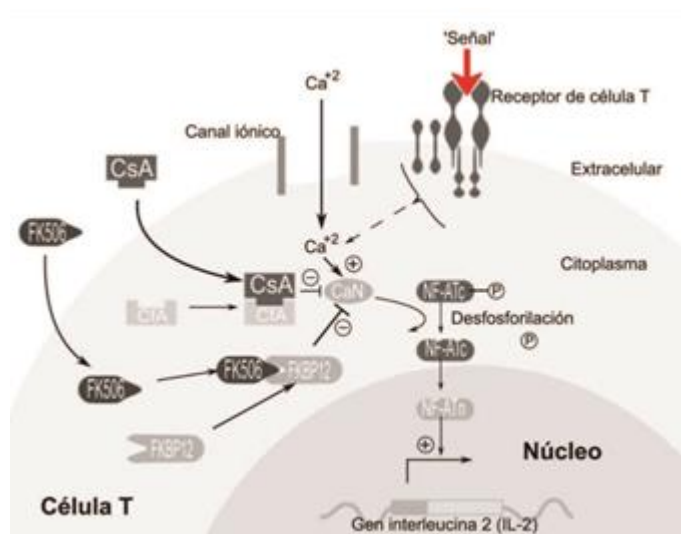


Figura N° 8. Mecanismos de acción de los inhibidores de la calcineurina

La ciclosporina A (CsA) es un péptido cíclico lipofílico compuesto por 11 aminoácidos que se extrae del hongo *Tolypocladium inflatum gams* (43). Su mecanismo de acción inhibe la primera fase de la activación de los linfocitos T. En esta primera fase, se activa la transcripción de factores como la IL-2, IL-3 IL-4 interferón gamma (IFN- γ), CD154 (CD40L) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), lo que en conjunto permite que la célula avance en el ciclo celular desde la fase G0 a la G1. Una vez en el interior de la célula, la ciclosporina se une con alta afinidad a una familia de proteínas citoplasmáticas presentes en la mayoría de las células, conocida como ciclofilinas (CfA) (43, 44).

Aunque actualmente el uso de la ciclosporina se ha limitado, debido a los efectos adversos que provoca su administración, sigue siendo un potente agente inmunosupresor utilizado para

prevenir el rechazo de órganos trasplantados y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (44).

Entre los distintos efectos adversos que provoca la CsA destaca la nefrotoxicidad como el más importante (45). Se describe la nefrotoxicidad aguda asociada a altos niveles de CsA durante las primeras semanas del trasplante y la nefrotoxicidad crónica producida por la exposición continuada a los efectos nefrotóxicos de la CsA, lo que provoca una afectación progresiva e irreversible de la función renal, con una disminución del aclaramiento de la creatinina y un incremento de nitrógeno ureico en sangre. Otros efectos adversos descritos son hipertensión arterial, diabetes mellitus post-trasplante, hirsutismo, hiperlipidemia, temblor, cefalea y dolor muscular (45).

Tacrolimus

El tacrolimus, también llamado FK-506, es un agente macrólido inmunosupresor derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, descubierto en 1984 en Japón. Su acción es similar al de la CsA, pero forma un complejo con una inmunofilina específica diferente (FKBP 12), capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, inhibiendo de este modo la transcripción de diferentes genes, tales como el responsable de la síntesis de IL-2 (48).

De este modo, este fármaco inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. Frena también el crecimiento y diferenciación de las células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5 (48). Se ha demostrado además su capacidad para inhibir la proliferación de células NK y su actividad tóxica en respuesta a la IL-2 (49).

Entre los efectos adversos que comparten los anticalcineurínicos el más importante es la nefrotoxicidad. Aunque ambos presentan un perfil de toxicidad similar, tacrolimus es más diabetogénico, pero muestra menor incidencia de hipertensión, dislipidemia e hirsutismo tras el trasplante (50, 51).

Estudios clínicos compararon la utilización de ciclosporina frente a tacrolimus, mostrando similares de tasas de rechazo y de supervivencia, pero con menor complicación frente a toxicidad renal para este último (52).

En los últimos años la ciclosporina ha sido progresivamente desplazada por el tacrolimus en los protocolos de inmunosupresión. No obstante, los anticalcineurínicos son el tratamiento estándar en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (52, 53).

1.1.5 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos: Azatriopina y micofenolato mofetil.

Azatriopina

La AZA es un fármaco derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que actúa inhibiendo la síntesis de purina y, en último término, la proliferación de linfocitos T (46,47). Actúa como antimetabolito específico de la síntesis (fase S) del ciclo celular (54). Fue uno de los primeros inmunosupresores utilizados en la clínica del trasplante de órganos. Sin embargo, actualmente ha sido reemplazado por otros fármacos más potentes, selectivos y con un mejor perfil de seguridad. Su uso queda restringido a pacientes crónicos, de años de evolución, que inicialmente fueron tratados con este fármaco (46, 47, 55).

El efecto adverso más frecuente es la mielodepresión, produciendo neutropenia y, en ocasiones, trombocitopenia, por lo que es necesario realizar recuentos hematológicos constantemente, también puede ocasionar anemia megaloblástica que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico (43).

Micofenolato mofetil

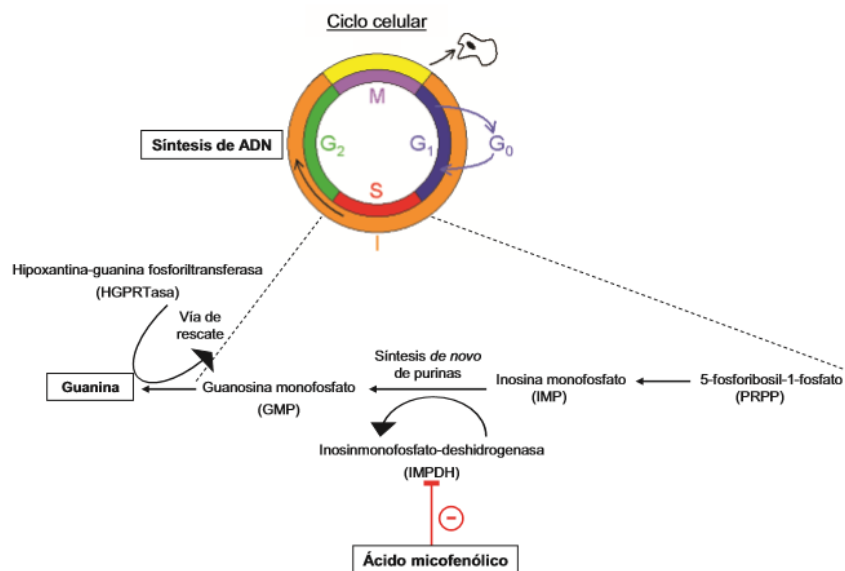
El micofenolato mofetil (MMF) es un producto de diferentes especies de *Penicillium*, cuya forma activa es el ácido micofenólico. Circula en el plasma unido a la albúmina y su biodisponibilidad es del 94%. Produce la inhibición selectiva, no competitiva y reversible, de las inosín monofosfato deshidrogenasa I y II (IMPDH) en la vía de síntesis de *novο* de ADN (56,57) Como observa en la figura N° 9 la síntesis de la guanosina monofosfato (GMP), es el punto donde confluyen las vías implicadas en la síntesis de las purinas; en la síntesis de *novο* la IMPDH cataliza la conversión de la inosina monofosfato en (IMP) en GMP, mientras que en la vía de rescate una guanina es convertida en GMP por la acción de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRTasa) (56).

La mayoría de las células utilizan las dos vías de síntesis de las purinas, pero los linfocitos y monocitos usan la vía de *novο* y esto le confiere al ácido micofenólico un carácter

inmunosupresor selectivo. Por lo tanto, inhiben la proliferación y expansión clonal de los linfocitos T y B y de monocitos (56).

Se describen otros efectos inmunosupresores del ácido micofenólico como la disminución en la síntesis de citosinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ y TNF- α), inducción de apoptosis en linfocitos T, inhibición de maduración de células dendríticas, disminución de producción de óxido nítrico por macrófagos activados, etc. (57, 58). Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y dispepsia) Pueden aparecer también alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia o trombocitopenia) pero no suelen ser graves, también se describe un aumento de las infecciones virales y por *Candida albicans* (58).

Al comparar en estudios randomizados la AZA y el MMF se ha comprobado que éste último presenta una reducción en el número de rechazos y mejora la supervivencia a un año, presentando además un mejor perfil de seguridad por lo que el MMF está considerado de primera elección en terapia inmunosupresora asociado con anticalcineurínicos (59).



Adaptado de Stepkowski S.M. *et al.* 2000. (Ref.22)

Figura N° 9. Mecanismos de acción del micofenolato mofetil

1.1.6 Inhibidores de la señal de proliferación (ISP): Sirolimus y everolimus

Son también llamados inhibidores de la síntesis de M-TOR cuyo mecanismo de acción radica en inhibir a la molécula M-TOR (*mammalian target of rapamycin*). Estos fármacos inhiben la proliferación inducida por IL-2 de los linfocitos T, impidiendo la progresión desde fase G1 a fase S del ciclo celular. Estos fármacos tienen un efecto sinérgico con CsA (54).

Sirolimus

Sirolimus, también llamado rapamicina; es un macrólido lipofílico que se aísla del hongo *Streptomyces hygroscopicus*; de estructura química similar a tacrolimus. Inhibe la señal específica para IL-2, inhibiendo la respuesta proliferativa celular a diferentes estímulos de los linfocitos T y B (54).

Al igual que la CsA y tacrolimus debe formar un complejo con una inmunofilina para poder actuar: se une a FKBP-12 para inhibir la enzima m-TOR y bloquear la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento a través de dos vías (47,48). Por este doble bloqueo, el Sirolimus detiene la activación del ciclo celular entre las fases G1 y S.

Su principal efecto adverso es la inducción de dislipemia y un leve mielotoxicidad con anemia, trombopenia y leucopenia. Al comparar Sirolimus con CsA y tacrolimus presenta la gran ventaja que no ocasiona nefrotoxicidad, así como un menor número de neoplasia post trasplante (46, 47 y 54).

Everolimus

Es una molécula similar a sirolimus, excepto porque presenta un grupo 2-hidroxietilo en posición 40, en lugar de hidrógeno. Se describe que asociado a CsA y corticoesteroides es igual de eficaz que el MMF en pacientes transplantados renales y superior a AZA para disminuir la incidencia de rechazo agudo en pacientes transplantados cardíacos (60).

1.1.7 Bloqueantes de la IL-2 con su receptor específico

Son anticuerpos monoclonales de origen murino dirigidos contra la subunidad alfa (también llamada CD25) del receptor de la IL-2, que solo se expresa en linfocitos T activados. Dentro de este grupo se reconocen dos fármacos (61):

- Daclizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado.
- Basiliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico.

Daclizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de naturaleza IgG 1, diseñado por ingeniería genética, donde el 90% de las secuencias que lo componen son humanas, que bloquea específica y antagónicamente CD25. Utilizado en trasplantes de órganos sólidos por su capacidad transitoria de inhibir la expansión clonal de los linfocitos T alorreactivos que median el rechazo agudo del órgano (61).

Su mecanismo de acción inhibe la vía de Jak/Stat, por lo que previene los eventos de señalización intracelular desencadenados por la IL-2. Su acción antagonista puede ser revertida en presencia de altas dosis de esta citocina. Se ha sugerido que la expresión del IL-2R de afinidad intermedia podrá actuar como una vía alternativa del sistema en un intento por tratar de restaurar la homeostasis (62).

Posee poca inmunogenicidad, no induce síntesis de anticuerpos clínicamente significativos. Es bien tolerado administrado en dosis de 1mg/kg cada dos semanas en pacientes trasplantados cardíacos (63). Es utilizado en combinación con anticalcineurínicos, corticoides y MMF por presentar un perfil de tolerancia y seguridad (63).

Basiliximab

Es igualmente un anticuerpo monoclonal que tiene afinidad inhibitoria por la subunidad alfa del receptor de la IL-2 de los linfocitos T, inhibiendo la respuesta inmunitaria adaptativa, es decir anti CD25 (64).

Estos fármacos anti receptores de IL-2 han demostrado reducir el número de rechazos agudos como parte de la terapia de inducción, mejorando la tolerabilidad, aunque algunos estudios realizados a la fecha muestran resultados contradictorios (63, 64).

1.1.8 Agentes que dificultan el reconocimiento del antígeno

Pertenecen a este grupo de inmunosupresores los fármacos que actúan dificultando el reconocimiento del antígeno, pero también son agentes que destruyen los linfocitos circulantes y existentes en los órganos linfoides (65).

Agentes anti linfocitarios

Los agentes pertenecientes a este grupo de fármacos son agentes que destruyen los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides. Son tres:

Anticuerpo monoclonal anti CD3 OKT3

Es un anticuerpo monoclonal de origen murino que se corresponde con una inmunoglobulina del tipo IgG 2a dirigido contra la cadena ϵ del complejo TCR/CD3, que se expresa en todas las células T maduras. Fue el primer anticuerpo monoclonal aceptado por la FDA (*Food and Drugs Administration*), entidad encargada de proteger la salud pública mediante la regulación de medicamento de uso en humanos, e introducida en la práctica clínica en 1981 por Cosimi (65, 66).

Es un anticuerpo que reacciona específicamente con el complejo CD3 de los linfocitos T, bloqueando la función efectora de las células T encargadas del rechazo del injerto. Causa la destrucción de casi todos los linfocitos CD3 positivos, a través de lisis mediada por complemento en el compartimiento vascular y mediante opsonización por las células del sistema reticuloendotelial ante la presencia de la fracción 4 del sistema del complemento (65).

OKT3 ha demostrado gran eficacia en la profilaxis del rechazo, es muy útil como tratamiento de rescate frente a rechazo agudo resistente a corticoides. El principal efecto adverso es su asociación con mayor incidencia de infección vírica, especialmente con CMV, así como una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos. (65, 66, 67).

Globulina antilinfocitarias

Los anticuerpos policlonales se obtienen de la inmunización de timocitos humanos en animales. El resultado son distintos anticuerpos dirigidos frente a múltiples proteínas de la superficie celular linfocitaria (68). A partir del suero se obtiene un preparado rico en IgG. Si el inmunógeno son linfoblastos se obtiene globulina anti linfocítica y si son timocitos globulina anti timocítica, que no reaccionan frente a eritrocitos, plaquetas y neutrófilos (69).

- Timoglobulina y ATG: Obtenidos por sensibilización de conejo.
- ATGAM y linfoglobulina: Obtenidos por sensibilización de caballo.

La timoglobulina ha demostrado mejor eficacia que ATGAM y linfoglobulina posee una potente acción inmunosupresora y es más eficaz para disminuir la frecuencia y gravedad del rechazo agudo y para controlar el rechazo resistente a esteroides (65).

Los principales efectos adversos que presentan estos inmunosupresores son de tipo alérgico, por el carácter heterólogo de las globulinas antilinfocitarias, que pueden inducir anticuerpos neutralizantes que desencadenan reacciones anafilácticas (70), con efectos secundarios como: fiebre, cefalea, diarrea, náuseas, disnea y trombocitopenia (69).

Nuevas moléculas

Actualmente existen nuevas moléculas utilizadas como fármacos inmunosupresores en trasplantes de órgano sólido, entre las cuales se encuentran:

Alentuzumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD-52. El CD 52 es el antígeno de superficie más prevalente en linfocitos, aunque también se encuentra presente en monocitos y células NK. En humanos produce una depleción linfocitaria, monocitaria y de NK en sangre periférica mantenida, restaurándose sus niveles al cabo de 1 año de su administración (58).

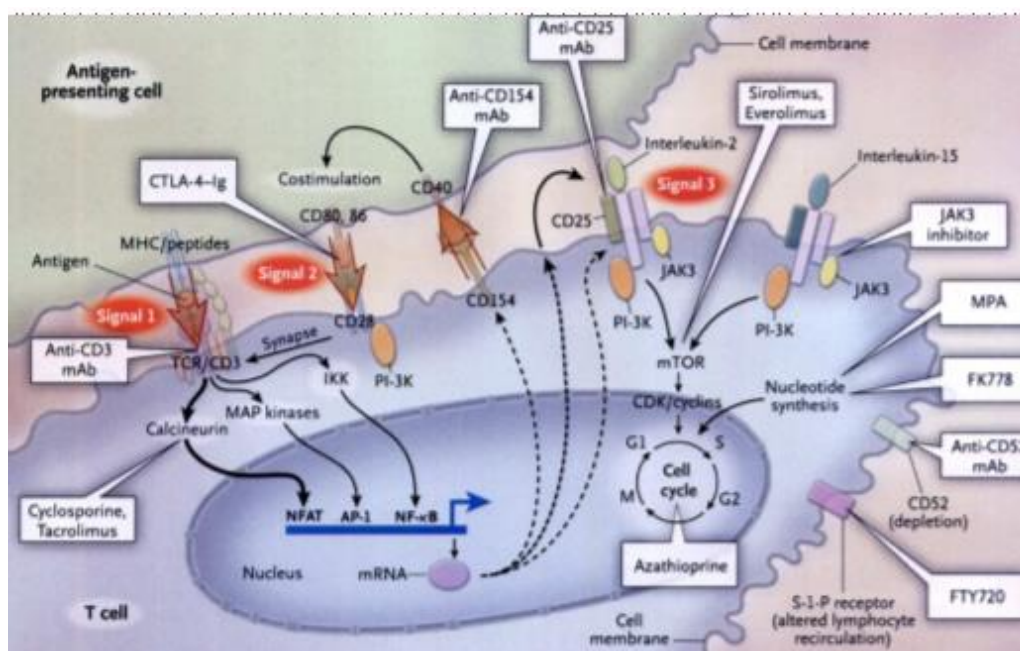
Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a linfocitos CD20 positivos. Este anticuerpo se une al antígeno CD20 con elevada especificidad y elimina a los linfocitos B. Su efecto se produce mediante un mecanismo de lisis celular mediada por complemento, así como una citotoxicidad dependiente de anticuerpo, mediado por complemento y células efectoras

del sistema inmune. Su efecto tras una sola dosis del fármaco es duradero y persiste durante largo tiempo, entre 6 y 12 meses.

Las células plasmáticas no se ven afectadas. Se utiliza como tratamiento profiláctico del rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos en pacientes hipersensibilizados, así como tratamiento del rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos (58).

Belatacept: Es una proteína de fusión CTLA-4 Ig que bloquea la señal de coestimulación uniéndose a los antígenos CD 80 y CD 86 de las células presentadoras de antígeno y produce anergia y apoptosis de la célula T. Este fármaco es utilizado en pacientes post- trasplantados de riñón para prevención del rechazo agudo. Un estudio multicéntrico randomizado que comparó el uso de CsA vs Belatacept, ambos grupos con esteroides, MMF y basiliximab ha demostrado que el belatacept tendría una acción no inferior a la CsA en la prevención del rechazo agudo y con la ventaja que carece de nefrotoxicidad, lo que la transformaría en una posible opción de futuro en la inmunosupresión primaria de los pacientes TOS (71).

La figura N° 10 resume los distintos mecanismos de acción de la terapia inmunosupresora utilizada en trasplante de órgano sólido.



Adaptado de Halloran PF *et al.* 2004 (Ref 23)

Figura N° 10. Mecanismos de acción de los inmunosupresores.

1.1.9 Regímenes de inmunosupresión en el trasplante cardíaco

La terapia de inmunosupresión tiene como objetivo prevenir o disminuir la respuesta inmunitaria de manera que el órgano trasplantado sea aceptado y preservado manteniendo su función; desarrollando la menor toxicidad posible y la mejor supervivencia del paciente.

Debido a la eventual posibilidad de rechazo y a la evolución inherente a este evento, los regímenes de inmunosupresión utilizados en el trasplante de órganos sólidos son variados dependiendo del órgano y pueden ser clasificados en (58):

- Terapia de inducción
- Terapia de mantenimiento
- Terapia de rechazo agudo o rescate.

La terapia de inducción consiste en la aplicación preventiva y precoz de tratamiento inmunosupresor que se utiliza en el momento del trasplante para prevenir el rechazo agudo inicial. Es una pauta potente que no puede mantenerse por mucho tiempo debido a los efectos adversos que puede provocar y aunque existe una vasta experiencia en su utilización no hay grandes ensayos clínicos controlados y prospectivos que permitan establecer una indicación definitiva de terapia de inducción. Aproximadamente un 50% de los centros utiliza este tipo de terapia de rutina en adultos (20).

De acuerdo con el último informe del RETC que se dispone; el año 2013 el 85,3% de los receptores recibieron algún tratamiento inmunosupresor de inducción, en su mayoría con basiliximab (83,4%). En la figura N° 11 se aprecia cómo la inducción ha ido incrementándose progresivamente hasta su uso casi generalizado en la actualidad (19).

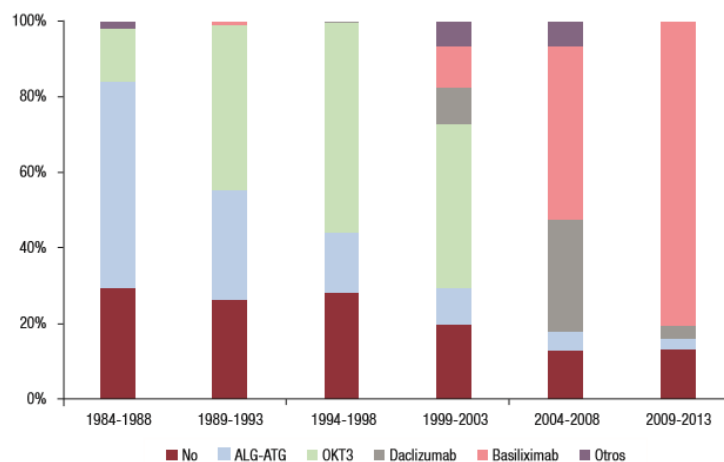
La terapia de mantenimiento es una terapia inmunosupresora de menor potencia pero que permite un uso más prolongado dirigido a prevenir el rechazo agudo tardío y el rechazo crónico.

El tratamiento de mantenimiento consiste en una triple terapia farmacológica con glucocorticoides, MMF y un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A (CsA) o tacrolimus) (58).

Los niveles de inmunosupresión deben ir en descenso a lo largo del primer año, con una reducción progresiva de los anticalcineurínicos, monitorizados a través de niveles plasmáticos

los que se reducen durante los seis primeros meses hasta quedar estabilizados. Lo mismo ocurre con los glucocorticoides debido a los efectos adversos y a los episodios de rechazo, aunque no hay una evidencia sólida de esto (72).

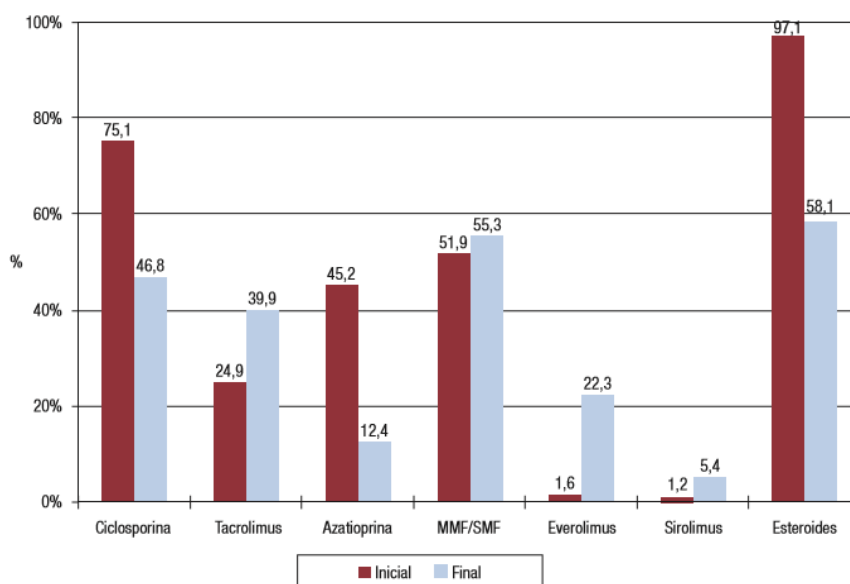
En estudios observacionales se describe un alto porcentaje de supresión completa de glucocorticoides sin que ello altere significativamente la mortalidad por rechazo. Aún no está claro en qué momento y a qué ritmo deben retirarse los glucocorticoides, ya que no se han realizados ensayos suficientes para establecer cuál de las dos estrategias es la mejor (73). En la figura N° 11 se resumen los fármacos usados en la inmunosupresión de inducción y de mantenimiento para la serie total.



F. González-Vílchez 2015, según RETC

Figura N° 11. Distribución porcentual de inmunosupresión de inducción en trasplantados cardíacos

En un seguimiento promedio de 6,8 años, el 58,1% de los pacientes continuaban en tratamiento con corticoides. Al cierre del seguimiento del presente análisis, un 22,3% % de los pacientes estaban en tratamiento con un inhibidor de la m-TOR (everolimus, 22,3%; sirolimus, 5,4%%) (Figura N° 12).



F. González-Vílchez 2015, según RETC (Ref19)

Figura N° 12. Distribución porcentual de inmunosupresión de inducción y de mantenimiento en trasplantados cardíacos

Finalmente, la terapia de rechazo agudo o rescate es una inmunosupresión potente, de corta duración, dirigida a bloquear completamente la respuesta inmunológica del receptor durante un breve periodo de tiempo, para así frenar la lesión inmunológica del órgano trasplantado (74).

El tratamiento inmunosupresor constituye la base tanto del mantenimiento del injerto tras el trasplante como del tratamiento de los episodios de rechazo.

Problemas asociados a la inmunosupresión

EL objetivo de la inmunosupresión es inhibir la respuesta del sistema inmunitario para permitir la aceptación del órgano trasplantado, preservando su función y la supervivencia del paciente, ocasionando la menor toxicidad posible (58). Sin embargo, como consecuencia del uso prolongado de estos fármacos se afecta el estado de inmunocompetencia de los pacientes lo que ocasiona problemas asociados a la inmunosupresión: tales como infecciones, trastornos autoinmunes, reacciones de hipersensibilidad, así como neoplasias y desordenes linfoproliferativos (74, 75).

A esto se debe agregar que agregar los efectos adversos inherentes a las diferentes terapias inmunosupresoras que afectan la calidad de vida del paciente y que pueden provocar hipertensión, dislipidemia, diabetes y daño renal crónico (75).

Una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes receptores de trasplantes son los desórdenes linfoproliferativos post trasplantes (PTLD), un grupo de patologías heterogéneas clínica y molecularmente que van desde una hiperplasia plasmocítica a linfoma no Hodgkin (LNH) (76). Un factor de riesgo asociado a los PTLD es la infección con virus Epstein–Barr (EBV) la edad del receptor, las variaciones de la inmunosupresión, el tipo de órgano trasplantado.

La inmunosupresión se ha asociado sorprendentemente con alto riesgo de desarrollar linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), un linfoma común y de evolución rápida. Un estudio poblacional previo encontró un aumento significativo del riesgo de DLBCL después de un trasplante de riñón, pero no incluyó otros trasplantes de órganos o examen de los factores de riesgo (77).

Es preciso cuantificar los niveles de fármacos en la sangre para evaluar la respuesta inmunitaria frente a la terapia inmunosupresora, así como desarrollar técnicas que permitan individualizar el tratamiento, así como técnicas de monitorización inmunológicas que permitan la identificación de patrones asociados a infecciones y/o rechazo de órganos (78).

Las infecciones ocupan un lugar primordial entre las complicaciones post trasplantes. La incidencia global de infección en el trasplante cardiaco varia entre un 30 a 60%, con una mortalidad asociada entre el 4 al 15%; siendo las infecciones bacterianas (43-60%), seguidas de las víricas (40-45%) y en menor proporción las fúngicas las más importantes, manifestándose durante los 3 primeros meses post trasplante, localizándose principalmente en el pulmón, siendo su manifestación clínica generalmente atípica (79).

Se describen una serie de factores predisponentes a infecciones los cuales podemos dividir en factores del receptor entre los que se encuentran la edad, enfermedades preexistentes como diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, infecciones latentes, tratamientos antibióticos; factores propios del trasplante como duración de la cirugía, lesión del injerto (preservación,

tiempo de isquemia), infección latente del injerto (CMV), tipo y tiempo de inmunosupresión y profilaxis anti infecciosa (80).

En ausencia de herramientas que permitan evaluar el riesgo individual de infecciones post trasplante, las estrategias profilácticas se orientan hacia pruebas serológicas, microbiológicas, la historia epidemiológica de exposición del paciente y la intensidad de la inmunosupresión recibida.

Estos factores epidemiológicos se dividen en cuatro categorías (1,81, 82).

- Infecciones derivadas del donante.
- Infecciones derivadas del receptor.
- Infecciones nosocomiales.
- Infecciones comunitarias.

Todas ellas constituyen el “estado neto de inmunosupresión” que comprende todos factores que contribuyen al riesgo de infección de un paciente trasplantado, siendo la principal determinante de riesgo la dosis, duración y frecuencia de la terapia inmunosupresora. En la Tabla N° 1 se aprecia la asociación entre terapia inmunosupresora y riesgo de infección (81).

Tabla N° 1. Asociación entre terapia inmunosupresora y riesgo de infección.

Agente	Patógeno común/ Complicación
Glucocorticoides (crónicos)	Neumonía por <i>Pneumocystis</i> ; Virus hepatitis B
Corticoides (rechazo)	CMV, nefropatía por polyomavirus (PVAN)
Azatriopina	Neutropenia, Virus papiloma
Micofenolato mofetil	Bacteremia temprana, CMV tardío, neutropenia
Inhibidores de la calcineurina (CNI)	Virosis, infecciones gingivales, PTDL, cáncer de piel
Rapamycin	Pneumonitis (exceso en combinación con el uso de CNI)
Depletores de linfocitos T	Herpes virus, PVAN, PTDL, infecciones virales y fúngicas
Depletores de linfocitos B	Sepsis
Antagonistas de IL-2 R	No hay evidencia
Abatacept-Belatacept	Posible incremento de PTLD

Adaptado de Fishman 2010 *Infect. Dis. Clin* (Ref 1)

De acuerdo con los factores epidemiológicos, las infecciones derivadas del donante se encuentran latentes en los órganos trasplantados e incluyen infecciones como CMV, HIV, HSV, *Trypanosoma cruzi*, virus *Nilo*, *Mycobacterium* etc., que al llegar al receptor se reactivan. Así se considera que existe un riesgo mayor para el receptor cuando es seronegativo y recibe un órgano seropositivo (79).

Las infecciones del receptor deben estar controladas al momento del trasplante, los candidatos o receptores deben estar libres de infecciones y para ello existen protocolos profilácticos de rutina, los que se han ido modificando introduciendo nuevos fármacos inmunosupresores. Fármacos antivirales y profilaxis anti *Pneumocystis carinii* han permitido que disminuya la incidencia de herpes y de neumonía en los últimos años (79).

Aunque exista profilaxis antimicrobiana, en el primer periodo post trasplante llamado temprano (<1 mes) las infecciones oportunistas son poco comunes esto porque la inmunosupresión no es completa. En este periodo ocurren el mayor número de episodios de rechazo agudo y las infecciones en este periodo son generalmente derivadas del receptor (colonización, viremia, candidemia), relacionadas con la cirugía y complicaciones quirúrgicas que pueden repercutir de forma importante en la supervivencia del injerto y del paciente. Por esas razones, tras el trasplante, el paciente debe ser cuidadosamente vigilado y tratado tanto desde un punto de vista quirúrgico como médico (79, 80, 81).

Durante este periodo se producen infecciones nosocomiales; aquellas donde los patógenos son resistentes a la rutina profiláctica y pueden ser transmitidos a los receptores de órganos trasplantados (79).

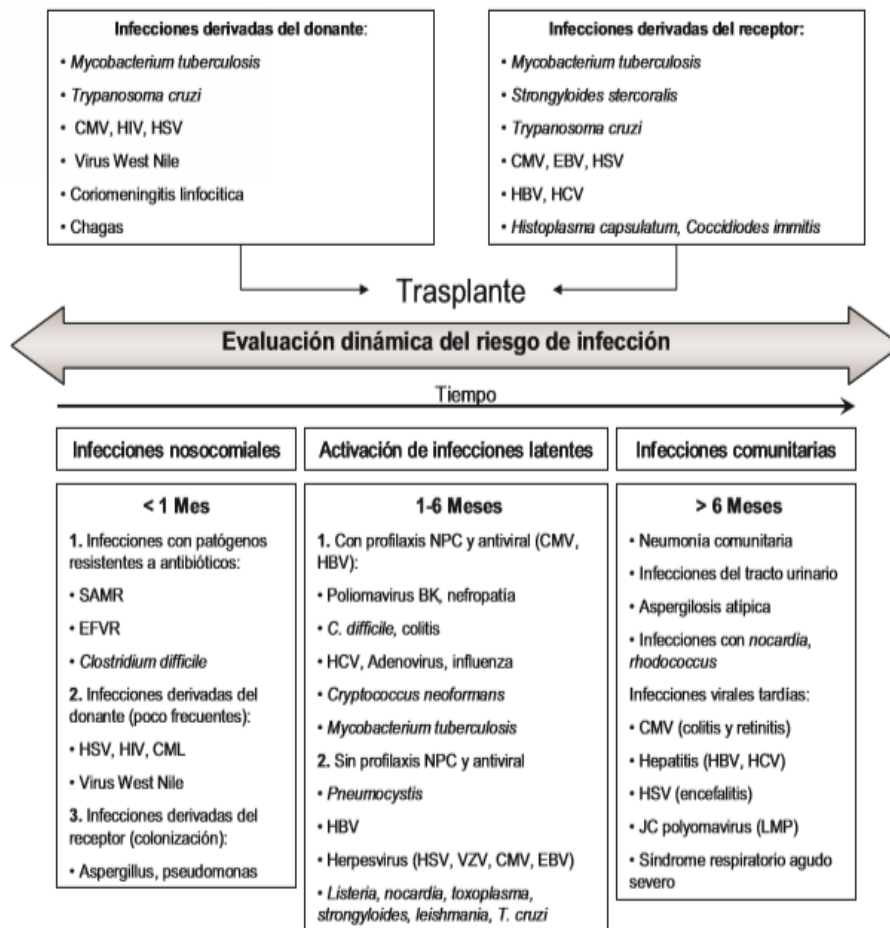
En el segundo periodo, llamado intermedio que va desde el mes hasta los 6 meses post trasplantes hay un predominio de infecciones virales y fúngicas (1-81). El riesgo de infección persiste debido a infecciones por patógenos comunitarios, las que en pacientes inmunosuprimidos cobran especial importancia, pudiendo hacerse crónicas y dañar el órgano trasplantado (81).

La prevención disminuye la morbilidad y la mortalidad de las complicaciones infecciosas y es más rentable, lo que ha llevado a desarrollar estrategias optimas en profilaxis bacteriana, fúngica, viral y parasitaria. Para disminuir o evitar el riesgo de infecciones es necesaria una adecuada prevención previo al trasplante, las que se pueden clasificar en: vacunación pre-trasplante, profilaxis universal y terapia preventiva (80, 81).

La vacunación pre trasplante está orientada a la inmunización para prevenir varias infecciones comunes como virus papiloma, varicela zoster, rotavirus, sarampión, rubeola, difteria, tétanos, poliomielitis, influenza, neumonía neumocócica (82-83).

La profilaxis universal consiste en administrar fármacos a pacientes en riesgo durante un periodo de tiempo determinado y por último la terapia preventiva es aquella donde se le administra fármaco al paciente previo a que aparezca la infección detectada a través de técnicas de monitorización (8).

Fishman y *col.* resumen en un diagrama la evolución de la infección post trasplante a lo largo del tiempo, involucrando los factores epidemiológicos y la terapia inmunosupresora lo cual queda reflejado en la figura N° 13 (81).



CMV: Citomegalovirus, EBV: Virus Epstein-Barr, HSV: Virus Herpes simples, VZV: Virus Varicela-Zoster, HBV: Virus de la hepatitis B, HCV: Virus de la hepatitis C, SAMR: Staphylococcus aureus meticilin-resistente, EFVR: Enterococcus faecalis vancomycin-resistente, CML: Coriomeningitis linfocítica, NPC: Neumonía por *Pneumocystis carinii*, LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Adaptado de Fishman, 2010. *Infect. Dis. Clin* (Ref 1)

Figura N° 13. Evolución de procesos infecciosos en pacientes trasplantados

1.1.10 Importancia del citomegalovirus en el trasplante cardíaco

A pesar de los avances en tratamientos antivirales, la infección por CMV continúa siendo una de las principales complicaciones clínicas en el trasplante cardíaco, afectando al entre el 7 y 35% del total de pacientes. Puede afectar al 30-90% de los pacientes que no reciben profilaxis y causar infección clínicamente significativa en 7-35% del total de pacientes. El factor de riesgo principal es el estado serológico de receptor y donante (79).

Más del 50% de receptores de órganos sólidos presenta evidencia de infección por CMV, con una tasa de enfermedad sintomática que va entre un 10 y un 50% (84).

El CMV es un virus que pertenece a la familia *Herpes Viridae*, sub familia *Betaherperviridae* también llamado HHV-5. Su nombre se asocia con el aumento del tamaño en las células que infecta producto del debilitamiento del citoesqueleto (84).

Presenta dos fases de replicación: una lítica, donde la replicación del virus lisa la célula hospedadora y otra fase latente, durante la cual es capaz de establecer infecciones de por vida, esto debido a que posee la capacidad de insertar el genoma viral en la célula infectada y a que posee múltiples formas de evadir el sistema inmune. El CMV infecta principalmente células endoteliales y epiteliales, aunque también puede infectar células del músculo liso, hepatocitos, granulocitos, macrófagos, neutrófilos. En su fase de latencia se pueden encontrar en los progenitores de la línea mieloide y en células CD34+ (85).

La infección por CMV está ampliamente distribuida en la población mundial con una gran variabilidad geográfica, demográfica afectando a todos los grupos socioeconómicos (79). En España la seroprevalencia es de aproximadamente el 62,8%, y varía dependiendo del sexo (58,4% en hombres y 66,7% en mujeres) y de la edad (43,7% en niños de 6 a 10 años y de 79,1% en adultos de 31 a 40 años) (86).

El CMV causa pocas complicaciones en individuos inmunocompetentes, pero en pacientes inmunocomprometidos puede llegar a causar síntomas clínicos severos de forma directa con una enfermedad invasiva, también puede provocar efectos secundarios de forma indirecta (84).

La infección primaria es normalmente asintomática y no suele causar enfermedad. La presentación clínica más común y menos grave es el síndrome mononucleósico, que consiste en la aparición de fiebre, mialgias, artralgias, odinofagia y mal estado general, junto con leucopenia, trombocitopenia y elevación ocasional de las enzimas hepáticas (87).

En los trasplantados cardíacos, las enfermedades más frecuentes son la neumonía y la afección gastrointestinal, de especial gravedad. Sus manifestaciones clínicas consisten en dolor abdominal, diarrea, hemorragia digestiva, perforación y reactivación ulcerosa, aunque puede ser asintomática. Ello da lugar a que su diagnóstico sea en ocasiones difícil de establecer. Entre el 10 y el 25% de los trasplantados cardíacos con enfermedad por CMV pueden padecer recurrencias, en ocasiones asociadas a la presencia de HGG. Además, la enfermedad por CMV incrementa el riesgo de sufrir una infección oportunista y existen datos, tanto clínicos como

experimentales, que sugieren que puede reducir la supervivencia del injerto y favorecer la aparición de rechazo crónico. Por último, la enfermedad por CMV condiciona un importante incremento en los costes de la atención que estos pacientes precisan y en la duración de los ingresos hospitalarios (79).

Por otro lado, los efectos secundarios se asocian con el riesgo de adquirir infecciones oportunistas con efectos patogénicos a largo plazo (PTLD asociada a EBV), un aumento en el riesgo de rechazo y fallo del órgano, desarrollo de tumores, diabetes mellitus entre otros (88).

Factores de riesgo para la infección y enfermedad por CMV

El riesgo de desarrollar CMV depende de una serie de factores entre los que se encuentran el estado de inmunosupresión del paciente, la serología del donante y receptor, el tipo de órgano trasplantado (84).

Estado de inmunosupresión del paciente

El estado de inmunosupresión de los pacientes es una de las variables más importante asociada con el riesgo de desarrollar infección. Los inmunosupresores que se han asociado con mayor incidencia de enfermedad por CMV son altas dosis de MMF (89), la globulina anti-linfocito humana, la globulina anti timocito, los anticuerpos anti-CD3 y los anticuerpos anti-CD52, especialmente cuando son usados para el tratamiento del rechazo agudo (90).

Otros inmunosupresores como los inhibidores de m-TOR y el everolimus se han asociado con un menor riesgo de infección y enfermedad por CMV (91). Por otra parte, los defectos en el sistema inmune adaptativo pueden disminuir la capacidad de respuesta del sistema inmune a la infección y relacionarse, por tanto, con un mayor riesgo de enfermedad por CMV. Estos defectos incluyen polimorfismos en los genes TLR, deficiencia o polimorfismos en la lectina de unión a manosa (MLB) (92, 93) deficiencias en la expresión de citoquinas (94) o deficiencia de células CD4+ o CD8+ (95, 96).

Serología del donante y receptor

Epidemiológicamente los pacientes trasplantados pueden tener 3 posibles escenarios para el CMV: infección primaria ocurre cuando hay discordancia entre donante-receptor (D+/R-), es la más severa, su frecuencia es baja debido a la escasa frecuencia de individuos CMV -; reactivación viral de una infección latente (D-/R+), o sobreinfección (D+/R+) (97).

Los receptores seronegativos (R-) que reciben un órgano de un donante seropositivo (D+) presentan un mayor riesgo de infección y por tanto enfermedad por CMV, como resultado de la reactivación del virus latente transmitido en el órgano donado que ocurre entre 30%-70% de los casos (98).

Los pacientes R- además de estar sometidos a una inmunosupresión farmacológica alta, no han desarrollado una infección previa al trasplante y por tanto no han adquirido una respuesta inmune específica frente a CMV. Además, los receptores positivos que reciben un injerto de un donante seropositivo (R+/D+) o seronegativo (R+/D-) se consideran de riesgo intermedio, en los que el desarrollo de infección puede deberse a una reactivación del virus latente o a una sobreinfección con una estirpe diferente (99). Los trasplantes R/D- son los que presentan el menor riesgo de enfermedad por CMV entre el 1-2% en el primer año postrasplante (98, 99).

Tipo de órgano trasplantado

Dependiendo del órgano trasplantado existe mayor o menor riesgo de infección, es así como los trasplantados de corazón tienen menos riesgo de sufrir infección por CMV que los trasplantados de pulmón atribuido a la inmunosupresión y a la cantidad de tejido linfóide que conlleva dicho trasplante (98).

El riesgo máximo de infección está entre el primer y sexto mes por trasplante, produciéndose un pico entre el segundo y tercer mes que varía con el uso de inmunosupresores o de profilaxis universal (81).

Prevención de la infección por CMV

Los avances realizados en las estrategias de prevención de la infección por CMV han producido una disminución en la mortalidad relacionada con CMV, en la enfermedad invasiva de tejido y en la incidencia de efectos indirectos en pacientes trasplantados. Las dos estrategias recomendadas para prevenir la enfermedad por CMV en el paciente trasplantado son la profilaxis universal y la terapia anticipada con monitorización de la viremia de CMV (100).

La profilaxis universal ha demostrado ser una efectiva forma de prevenir las infecciones no solo en CMV, sino también herpes, hongos y bacterias; consiste en la administración temprana y continuada del tratamiento antiviral a todos los pacientes en riesgo de infección por CMV, inmediatamente después del trasplante (en los primeros 10 días) durante el periodo de mayor incidencia de la enfermedad por CMV (100).

Esta profilaxis anti CMV se administra durante los 3-6 meses post trasplante y consiste en altas dosis de aciclovir, ganciclovir o valganciclovir y gammaglobulinas hiperinmunes con altos títulos de anticuerpos anti CMV (98, 99, 100).

Ganciclovir inhibe la replicación del virus, se administra vía oral y su principal efecto secundario es la toxicidad hematológica, el que dependiendo de la dosis ocasiona neutropenia y trombocitopenia (101). Humar y col. (97), demostraron que en pacientes trasplantados de riñón de alto riesgo de infección por CMV, la incidencia de enfermedad tardía por CMV era significativamente menor en pacientes con 200 días de profilaxis con valganciclovir comparado con pacientes tratados durante 100 días.

Como consecuencia, la ampliación de la profilaxis a 200 días ha sido adoptada en muchos programas de trasplante de hígado, corazón y páncreas. Valganciclovir consigue mejores niveles plasmáticos que ganciclovir, debido a la seguridad y eficacia demostrada se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de CMV; los efectos secundarios son los mismos que para ganciclovir (102).

La profilaxis universal ha permitido disminuir los efectos indirectos relacionados con la infección por CMV, relacionados con el rechazo o pérdida del injerto, las infecciones oportunistas y la mortalidad, pero como desventaja está la toxicidad causada por el

tratamiento antiviral y la incidencia de enfermedad tardía por CMV que se produce una vez finalizado el periodo profiláctico (102).

La terapia antiviral preventiva o anticipada implica la monitorización regular y seguimiento de los pacientes a través de la determinación de las cargas virales con técnicas de diagnóstico cuantitativas; determinación de carga viral por PCR, de viremia, cuantificación de leucocitos pp65 positivos (antigenemia). En estos pacientes con carga viral de CMV positiva se instaura el tratamiento antiviral evitando la progresión de la infección que es discontinuado una vez deja de detectarse replicación viral, evitando efectos adversos como la toxicidad del tratamiento antiviral y el coste asociado (103).

La prevención de la infección por CMV es efectiva, aunque algunos autores discuten si la profilaxis universal debe reservarse para pacientes con alto riesgo (D+/R-), mientras que la terapia preventiva se aplique cuando hay un riesgo moderado bajo, generando controversia frente a la estrategia más segura y efectiva (104). El uso de sueros hiperinmunes anti CMV se recomienda como profilaxis combinada con antivirales en pacientes sometidos a TC de alto riesgo, para disminuir el riesgo de enfermedades coronarias y vasculopatías (105).

Respuesta inmune frente a CMV y su papel en el control de la infección

En individuos inmunocompetentes la infección por CMV se controla de forma efectiva lo que sugiere la existencia de un balance entre el virus y la respuesta inmune del hospedador, permitiendo la persistencia del virus sin manifestaciones clínicas. Pero cuando este balance está alterado como ocurre en la inmunosupresión, se produce la replicación de CMV no controlada aumentando el riesgo de infección o reactivación de CMV. El control inmunológico de CMV implica la combinación de ambas respuestas del sistema inmune: innata y adaptativa. (99,100).

Inmunidad innata

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa frente a la infección por CMV. La detección de virus se lleva a cabo por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), entre los que se encuentran los receptores tipo Toll (TLR). La estimulación de estos receptores provoca la secreción de citoquinas lo que produce el reclutamiento de células presentadoras de antígenos (APC), fagocitos y células NK (106). Estas últimas células son esenciales y consideradas el puente entre el sistema inmune innato y adaptativo por ejercer su función

citotóxica y además liberar citoquinas que producen la maduración del sistema inmune adaptativo y en particular de las células T (107).

Destaca la producción de citoquinas inflamatorias, IFN de tipo I y moléculas coestimuladoras implicadas en regulación, necesarias para controlar la infección dando lugar a una respuesta inmune adaptativa de alta calidad (106). Existe un gran número de evidencias que sugieren que las células NK juegan un papel crucial en la defensa frente a infecciones virales, aunque su papel específico en la infección por CMV no está del todo caracterizado (108, 109).

Inmunidad adaptativa

Constituye la última línea de defensa frente a CMV y se caracteriza por su especificidad, memoria, clonalidad y autorregulación. Está formada por 2 tipos de respuesta; la humoral, mediada por linfocitos B y celular, mediada por linfocitos T (111).

Inmunidad humoral

El rol de la respuesta humoral en la protección y control de la infección por CMV es un tema de debate. La infección por CMV induce la producción de inmunoglobulinas IgM, IgA e IgG (111). Mientras que los anticuerpos IgM e IgA pueden persistir entre 2-8 meses y hasta un año, respectivamente, las IgG perduran toda la vida, son detectables a partir de las 2-4 semanas y entre los que se encuentran los anticuerpos neutralizantes, anticuerpos IgG dirigidos contra la envoltura del virus capaz de bloquear la infección (110). Las IgG pueden incrementar su título en las reactivaciones, pero disminuyen con el paso del tiempo (110). La detección de IgG específicos de CMV se utiliza para establecer el riesgo de infección por CMV de los pacientes que van a someterse a un trasplante, por su parte la infección primaria por CMV induce una respuesta transitoria mediada por IgM específicos (110, 111, 113).

En receptores de TOS de pulmón y corazón, la HGG ha resultado ser un factor de riesgo para el desarrollo de infección por CMV, aunque en receptores de riñón e hígado no se ha podido comprobar lo mismo (111, 112).

En algunos centros se administra inmunoglobulinas intravenosas frente a CMV como estrategia profiláctica, especialmente en pacientes trasplantados de corazón, pulmón o intestino. Un ensayo clínico realizado en trasplantados pediátricos de pulmón demostró que la profilaxis con inmunoglobulinas reducía tres veces la probabilidad de desarrollar infección por CMV, pero no

pudo asociarse con una disminución de enfermedad, ni con el desarrollo de morbilidad tras el trasplante (113).

Inmunidad celular

La respuesta inmune específica frente a CMV mediada por células T representa el mecanismo de defensa más importante frente a la infección, gracias a los linfocitos T efectores CD4+ y CD8+ al control de la replicación del CMV y a la destrucción de las células infectadas por el virus (114).

En un estudio de trasplante de progenitores hematopoyético, se observó que la mayoría de los pacientes sin inmunidad celular desarrollaban enfermedad por CMV, comprobándose la importancia de la presencia de células T frente a CMV (115). La respuesta inmune celular T específica es la más importante frente a CMV lo constituye el hecho de que hasta el 10% de todas las células T circulantes en individuos sanos son específicas contra el virus, llegando al 40% en personas mayores (116).

Las células T CD4+ son fundamentales en el control de la infección por CMV, siendo responsables de mantener la inmunidad a largo plazo (117). Su papel es mantener a las células TCD8+ específica de memoria y a su expansión frente al virus (118).

Las células TCD8+ estarían involucradas en la variación de secreción de IFN γ y han sido sugeridas como principal factor predictivo para cargas virales de CMV elevadas, lo cual queda demostrado en pacientes que no desarrollaron la infección por CMV por tener una secreción continua y elevada de IFN γ (119).

Vacunas anti CMV

Con los antecedentes antes mencionados resulta evidente que la mejor estrategia frente al CMV es la prevención, sin embargo, aún no se llega a un acuerdo sobre si administrar profilaxis universal o terapia anticipada, tampoco a cerca de la duración del tratamiento o cuales son los tratamientos menos costosos o los que presentan menos efectos adversos (120).

Hoy en días las estrategias terapéuticas apuntan al desarrollo de una vacuna capaz de inducir una respuesta inmune humoral neutralizante y celular específica que sea eficaz para el control y prevención de la infección por CMV. De hecho, el desarrollo de una vacuna para CMV ha sido

propuesta como prioridad en la investigación biomédica por el Instituto de Medicina (IOM) (121).

Aun cuando numerosos ensayos preclínicos y clínicos de fase 1 y 2 han sido desarrollados con diversos candidatos de vacunas, ninguna ha logrado obtener la licencia; entre otras cosas debido a la falta de modelo animal de infección por CMV (122).

1.1.11 Monitorización inmunológica del paciente trasplantado

Establecer una oportuna monitorización inmunológica pre y post trasplante es fundamental para evitar episodios de rechazo y prevenir complicaciones derivadas de la terapia inmunosupresora. La gran mayoría de las investigaciones se centra en identificar marcadores inmunológicos para predecir el rechazo (123), y pocos en investigar marcadores de inmunidad humoral que puedan identificar el riesgo de desarrollar infecciones en pacientes inmunosuprimidos (4).

Como sabemos se reconoce la presencia de infecciones post trasplante cardíaco como un grave problema (2, 3, 4) sin embargo poco se estudia el estado de inmunocompetencia de estos pacientes a lo largo del tiempo. Monitorizar la respuesta inmune innata y adaptativa ha demostrado ser útil en la predicción de enfermedades infecciosas en diferentes modelos humanos de enfermedad (4), por lo que identificar y validar un candidato a biomarcador para predecir el riesgo de infección antes y después del trasplante es una necesidad, que permitiría el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de cualquier patología asociada a infección (124).

Actualmente son 3 los biomarcadores utilizados en la clínica para identificar el riesgo de infección:

- Recuento de leucocitos y neutrófilos
- Reacción de hipersensibilidad retardada de células T contra antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Evaluación serológica de anticuerpos IgG anti CMV en donantes y receptores.

Diversos estudios han identificado biomarcadores inmunológicos que podrían revelar el riesgo de infección en diferentes situaciones clínicas. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido

suficientemente validado para ser aceptado como indicadores de riesgo (125). El proceso para la validación de un biomarcador es complejo (126).

Perfiles inmunológicos asociados a infección en pacientes trasplantados

Parámetros de la inmunidad humoral adquirida: Inmunoglobulinas séricas, sub clases de IgG y anticuerpos específicos

Evaluar las inmunoglobulinas séricas permite evidenciar alteraciones de la inmunidad humoral. Un descenso en los niveles de IgG o HGG, puede estar causado por alteraciones en la síntesis de las inmunoglobulinas, excesiva pérdida en la orina o tracto gastrointestinal o problemas en el catabolismo de estas. La HGG ocasiona complicaciones en los trasplantados de órganos sólidos con una alta prevalencia en trasplante cardíaco, pulmonar y de riñón. HGG se asocia con un alto riesgo de infección, el cual depende del grado de HGG, el tipo de injerto y la intensidad de la inmunosupresión. (127, 128, 129).

La HGG se clasifica según valores en; leve (500-700 mg/dl), moderada (350-500 mg/dl) y severa (<350 mg/dl) (128).

En las últimas décadas, diversos centros han observado que la HGG es más común de lo que se reconoce en receptores de trasplante de órgano sólido y parece ser un factor de riesgo para las infecciones post trasplante más frecuentes y graves (128). Aún con estos antecedentes muchos centros no incorporan monitorización rutinaria de niveles de IgG, incluso cuando administran terapia inmunosupresora que afecta la función de la célula B (130).

En un meta análisis realizado por Florescu y col. sobre infecciones y supervivencia en los receptores de postrasplante que incluyó 18 estudios heterogéneos de trasplantes con un total de 1.756 pacientes con una edad media de 42 años, se observó que la HGG postrasplante era un hecho común; que niveles de HGG de Ing. entre 400-700 mg/dl, ocurría en el 45% de los pacientes durante el primer año postrasplante, que la HGG severa < de 400mg/dl, ocurría en el 15% de los receptores de trasplantes, siendo esta categoría la que representa el riesgo más alto de infecciones bacterianas como neumonía y bacteriemias (127, 129).

La tasa de HGG fue mucho más alta en trasplantados de riñón (40%), corazón (49%) y pulmón (63%), que en trasplantados hepáticos (16%) (127). Otra conclusión importante de este meta

análisis fue el aumento significativo de riesgo de infecciones como CMV y neumonía por *Aspergillus*, en pacientes con HGG severa (111, 127, 131).

Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos por el grupo de Investigación del Hospital Gregorio Marañón que entre 1998 y 2002, realizó un estudio en 41 pacientes trasplantados cardíacos reportándose mayor asociación con infecciones con niveles de IgG pre trasplante <1055 mg/dl y post trasplante <598 mg/dl (132). El mismo grupo analizó entre 2002 y 2004, 38 pacientes trasplantados cardíacos encontrando nuevamente una mayor asociación con infecciones cuando los valores de IgG pre trasplante fueron < 1140 mg/dl y post trasplante <679 mg/dl (133).

Se ha descrito también que la HGG severa sería un factor de riesgo independiente de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes trasplantados cardíacos. (134).

Por otro lado, un incremento en el riesgo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* ha sido descrita entre trasplantados cardíacos adultos y aunque la vacunación pre trasplantes es recomendada poco se ha estudiado de la persistencia de los anticuerpos post vacunación con la vacuna anti neumococo 23 valente por lo que el tiempo óptimo de revacunación es desconocido. (135). En un estudio de este grupo realizado en 32 pacientes trasplantados cardíacos entre 2003-2005, se observó una disminución de los niveles de anticuerpos anti PN, durante el primer años post trasplante, lo que en algunos casos se asoció con infección, los resultados sugieren que una monitorización inmunológica a largo plazo podría ser útil para reconocer la incapacidad de la respuesta de anticuerpos bajo terapia inmunosupresora en trasplantados cardíacos (136).

Las infecciones pneumocócicas durante los 2 primeros años post trasplante son reconocidas como graves e importantes (137).

En un estudio realizado en pacientes pediátricos trasplantados cardiacos se demostró la asociación entre ausencia de respuesta anti PN (definido como niveles de IgG <20mg/dl) y el desarrollo de complicaciones por infecciones respiratorias (138).

Parámetros de la inmunidad humoral innata: Factores del complemento

Pocos estudios relacionan los componentes de la inmunidad humoral con la aparición de eventos infecciosos post trasplantes. El complemento C3 desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra las infecciones bacterianas y víricas (139, 140).

En un estudio realizado en 38 pacientes trasplantados cardíacos se observó que los pacientes que desarrollaron eventos infecciosos presentaron niveles más bajos de C3 al mes post trasplante (133). Por su parte Carbone reportó la misma tendencia para un estudio con pacientes trasplantados hepáticos (124). Los niveles disminuidos de C3 y C4 post trasplante se han descrito en otros estudios (141).

1.2 TRASPLANTE DE PULMONAR

El trasplante pulmonar (TP), se plantea como opción terapéutica a considerar en pacientes, en el estadio final de su patología pulmonar, cuando se han agotado el resto de las posibilidades terapéuticas, y presentan una calidad de vida inaceptable y una esperanza de vida menor de dos años (142).

Pocos pacientes se benefician de trasplantes pulmonares en la actualidad comparados con trasplantes renales o hepáticos, probablemente atribuido a la escasa supervivencia y a que el número de donantes ha disminuido.

Este tipo de trasplante tiene un alto grado de inmunosupresión para evitar rechazo agudo y crónico, evitar las infecciones y lograr una larga supervivencia. Las causas más frecuentes de mortalidad postrasplante son el rechazo y las infecciones por lo que supone un reto mayor a la hora de mantener el equilibrio entre la inmunosupresión y la cobertura antibiótica (142).

1.2.1 Historia del trasplante pulmonar

La historia del trasplante de pulmón comienza en 1950, cuando Metras en Francia y Kittle en Estados Unidos (143), demostraron la viabilidad de trasplantes pulmonares en perros; el primero describió las bases de la técnica quirúrgica que hoy en día se continúa utilizando (144).

En 1963 el grupo de D Hardy publicó el primer trasplante pulmonar realizado en humanos, aunque el paciente falleció a los 18 días, se demostró que la técnica era posible (145, 146). Los siguientes 20 años se continuaron realizando trasplantes pulmonares, pero con muy baja supervivencia (146).

En la década de los 80 el grupo de Cooper y Pearson de Toronto, perfeccionaron la técnica de trasplante y desarrolló una política de selección del receptor y estrictos criterios de inclusión de donantes que hasta los días de hoy es referencia mundial (147). Con esta estrategia se llevó a cabo con éxito en 1983 el primer trasplante pulmonar a un varón de 58 años con fibrosis pulmonar idiopática que falleció 6 años más tarde por insuficiencia renal (148).

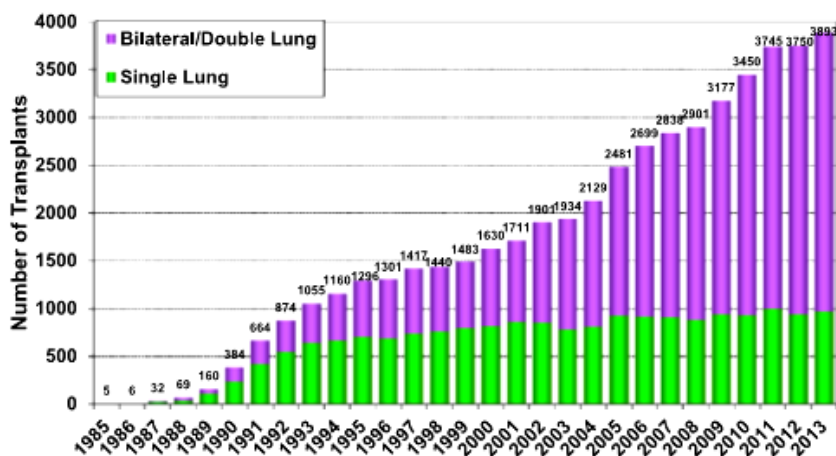
Se podría resumir que la primera década del trasplante pulmonar estuvo enfocada a los aspectos técnicos del procedimiento quirúrgico, mientras que la segunda década se centró en

mejorar la preservación de los injertos y el manejo post operatorio, lo que ha disminuido la mortalidad precoz (149).

1.2.2 Situación actual del trasplante pulmonar

Según datos recogidos de la ISHLT anualmente se realizan casi 4.000 trasplantes pulmonares en el mundo (20), cifra que ha ido en aumento cada año (142), como se observa en la figura N° 14 los tipos de trasplantes que se realizan en la actualidad son (150):

- Unipulmonar: En el que se trasplanta un solo pulmón derecho o izquierdo.
- Bipulmonar: Con sus variantes en bloque donde se implantas ambos pulmones al mismo tiempo por anastomosis traqueal o secuencial donde se implanta primero un pulmón y luego en el mismo acto quirúrgico el otro pulmón contralateral.
- Cardiopulmonar: Se reemplaza en bloque el corazón y ambos pulmones con anastomosis traqueal.
- Lobar: se trasplantan lóbulos pulmonares.



Según ISHLT

Figura N° 14. Registro de trasplantes pulmonares, según Sociedad Internacional de Trasplantes ISHLT (Ref20)

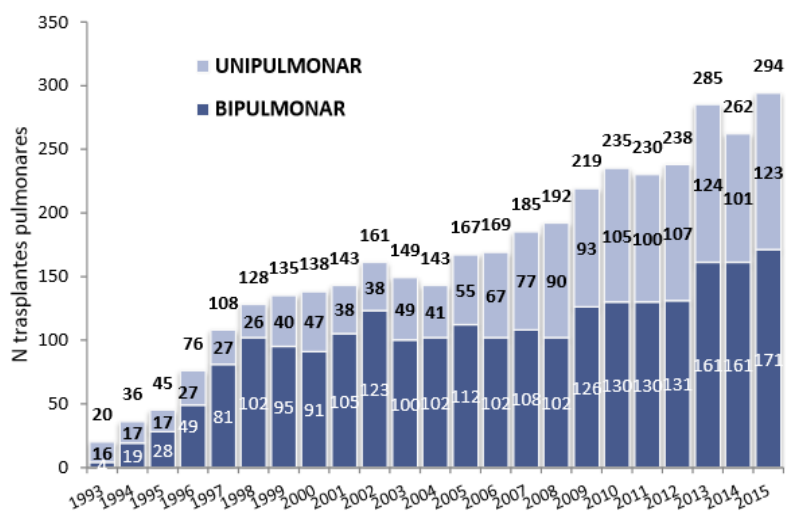
Durante el último año se han realizado 294 trasplantes pulmonares en el país, lo que supone que desde 1990 (año en el que se efectúa el primer trasplante pulmonar), se han practicado un total de 3781 lo que se muestra en la figura N° 15. Actualmente, existen 7 centros autorizados para realizar trasplantes pulmonares siendo el ratio de población atendida por centro de 6,7

millones, con una tasa de trasplante pulmonar de 6,3 por millón de población (pmp), superior a los últimos datos disponibles (2014) de la Unión Europea (3,6 pmp) y por primera vez por encima del de Estados Unidos, que fue de 6 trasplantes pmp en ese mismo año (151).

Según los últimos datos del Registro Español de Trasplante Pulmonar (RETP), la actividad de TP ha ido en aumento, lo cual concuerda con las estadísticas internacionales. La edad media del paciente trasplantado (receptor) es de 48,2 años y de 41.7 del donante pulmonar. Las causas más frecuentes de indicación de trasplante son: el enfisema pulmonar, EPOC, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis quística (FQ), déficit de alfa -1 antitripsina e hipertensión pulmonar idiopática (HAP), las dos primeras representan más del 60% del total de las indicaciones (152).

Si bien es cierto España es líder en el mundo en el campo de la donación, solo un 9% de las donaciones mutiorgánicas disponen de un pulmón que pueda ser implantado, por lo que se han desarrollado programas de donación en asistolia y manejo de donante *ex vivo*, aumentando los criterios que permitan considerar donantes a pacientes de mayor edad (153, 154).

Por esto los criterios de selección de candidatos se basa en la normativa diseñada por ISHLT (155), y en la Lung Allocation Score (LAS), que permiten identificar a los receptores que más se puedan beneficiar, atendiendo a su edad, enfermedad de base, estado general. En España también se publicó una normativa a fin de aclarar los criterios y contraindicaciones del trasplante pulmonar (155, 156, 157).

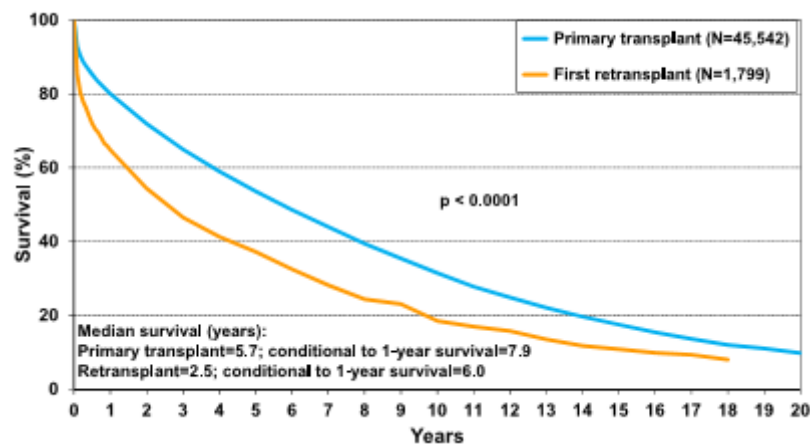


Memoria de pulmón, 2015

Figura N° 15. Actividad de trasplante pulmonar en España, según ONT

1.2.3 Supervivencia del trasplante de pulmón

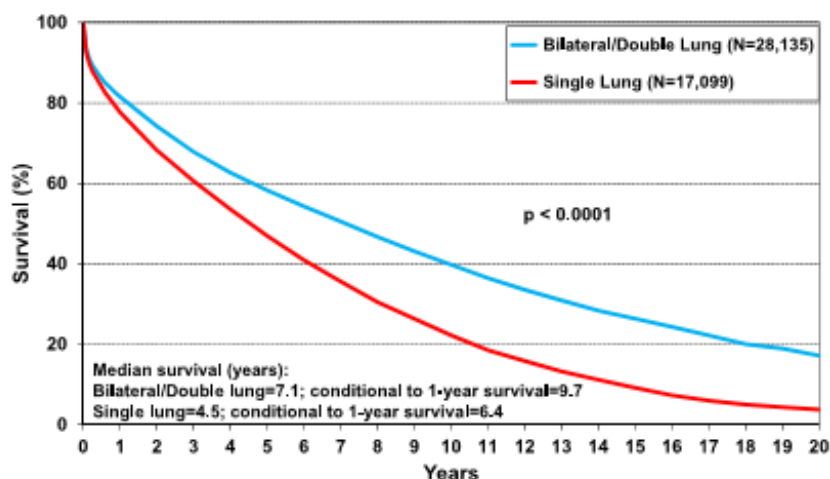
Según la ISHLT se describe un promedio de supervivencia post trasplante entre los años 1990 y 2013 de 5,7 años, con valores ajustados de supervivencia de 89% a los 3 meses, de 80 % a un año, 65% a los 3, 54% a los 5 y 31 % a los 10 años respectivamente. Los receptores de trasplante primario que sobrevivieron el primer año post trasplante tuvieron una mediana de sobrevida de 7,9 años (20) como lo muestra la figura N° 16.



Según RETP

Figura N° 16. Supervivencia de trasplantes pulmonares, según Sociedad Internacional de Trasplantes ISHLT. (Ref20)

De acuerdo a ISHLT también se observa una marcada diferencia en los rangos supervivencia dependiendo del tipo de trasplante pulmonar(uni/bilateral), donde aquellos pacientes que recibieron trasplante bilateral tuvieron una mediana de 7,1 años de sobrevida, versus los trasplantados unilaterales con 4.5 años respectivamente, $p < 0.01$, esta diferencia se mantuvo con la condición de supervivencia de un año post-trasplante, con medianas de 9,7 y 6,4 años para trasplantes pulmonares bi y unilaterales respectivamente, (20) como se observa en la figura N° 17.



Según RETP

Figura N° 17. Supervivencia de trasplantes uni y bipulmonares, según Sociedad Internacional de Trasplantes. (Ref 20)

En España de acuerdo con el Registro Español Trasplante de Pulmón (RETP) entre 2006 y 2010 la supervivencia de los pacientes adultos trasplantados de pulmón no muestra diferencias significativas entre la supervivencia observada entre trasplantes unipulmonares y bipulmonares. En el registro de ISHLT se observa una tendencia a presentar mayor supervivencia en los pacientes con trasplante bilateral ($p = 0,190$) (20).

Sin embargo, se deben considerar otros factores contundentes, como la edad (son más jóvenes los bipulmonares), que impactan en la supervivencia y pueden ser causa de sesgo en el resultado. La figura N° 18 muestra la supervivencia de pacientes trasplantados pulmonares entre 2006-2010.

Por su parte los resultados del RETP para supervivencia no ajustada a los 3 meses, al año y a los 3 años fueron de 79,9%, de 71,1% y de 60,1% respectivamente para el periodo 2006-2010. Se observa una mejor supervivencia cuando los receptores tienen menos de 50 años en el momento del trasplante (151,152)

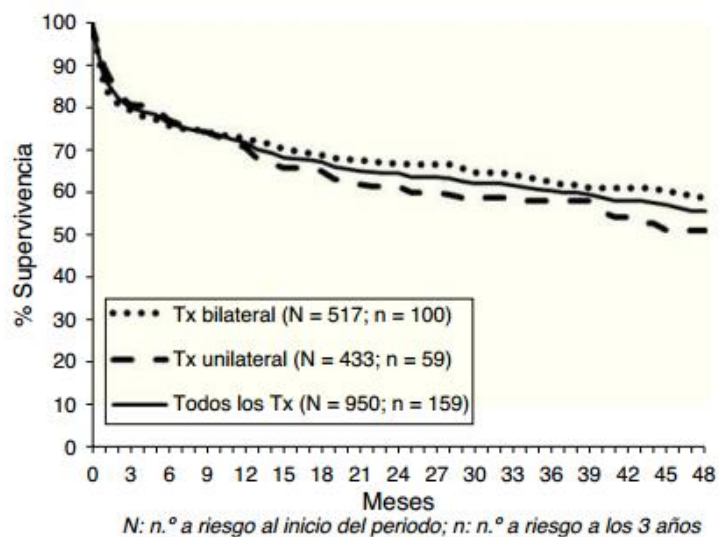
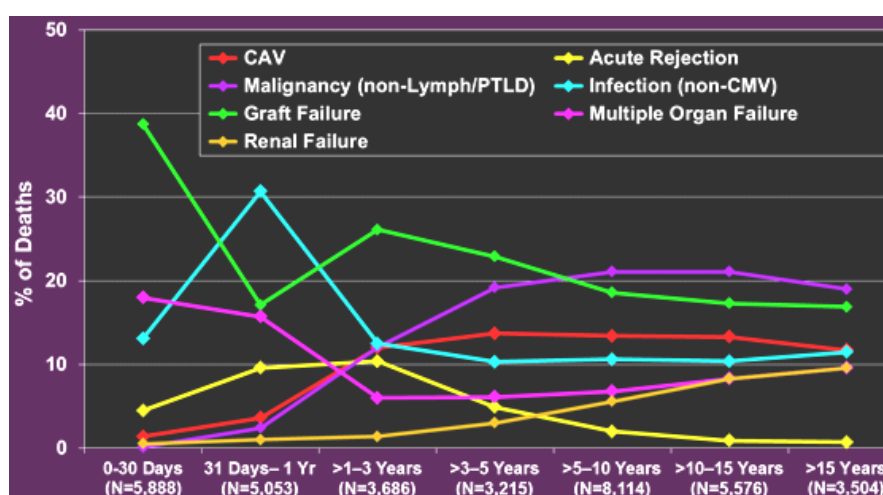


Figura N° 18. Supervivencia de trasplantes pulmonares, según Registro Español Trasplante Pulmonar 2006-2010

Del mismo documento se extrae que las causas más frecuentes de fallecimiento fueron las infecciones en los primeros 30 días post trasplante y luego el fallo primario al injerto, situación que se mantiene hasta después de un año (152). Por su parte la ISHLT reporta que las principales causas de muerte en los primeros 30 días post trasplante son el rechazo agudo y las infecciones por CMV (20), como se observa en la figura N° 19. Nuevamente las infecciones alcanzan un rol protagónico como causa de mortalidad, mientras que el rechazo agudo estaría más controlado probablemente por el uso de nuevas terapias inmunosupresoras.



Según ISHLT 2015

Figura N° 19. Causas de mortalidad en trasplante pulmonar según ISHLT 2015 en el periodo 1990-2014

1.2.4 Fármacos inmunosupresores

El trasplante de pulmón es un procedimiento destinado a pacientes con enfermedades pulmonares en etapa terminal, desafortunadamente, el injerto a largo plazo y la supervivencia del paciente están limitados por el rechazo agudo y crónico del aloinjerto, con una supervivencia media de poco más de 6 años (20). En este sentido la terapia inmunosupresora juega un rol fundamental para reducir la tasa de rechazo, esta se basa en la combinación de distintos fármacos con actividad inmunosupresora y mecanismos de acción diferentes (23) y aunque los protocolos varían de un centro a otro predomina el uso de una terapia triple, con un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), agentes anti proliferativos AZA, MMF, sirolimus, everolimus y corticoesteroides (25).

Aproximadamente el 50% de los centros de trasplante de pulmón también utilizan terapia de inducción, con preparaciones de anticuerpos policlonales (globulina anti-timocito de equino o conejo (ATG), antagonistas del receptor de interleucina (daclizumab o basiliximab) o alemtuzumab (158). Los mecanismos moleculares de los fármacos inmunosupresores fueron explicados en el Anexo 1.1.4.

1.2.5 Regímenes de inmunosupresión en el trasplante pulmonar

Como ya se ha dicho la terapia de inmunosupresión tiene como objetivo disminuir la respuesta inmunitaria de manera que el órgano trasplantado sea aceptado y preservado manteniendo su función; desarrollando la menor toxicidad posible y la mejor supervivencia del paciente. Los regímenes de inmunosupresión se clasifican en: terapia de inducción utilizada los primeros 5 a 7 días post trasplante, de mantenimiento utilizado a más largo plazo y de rechazo agudo o rescate. (159). El grupo de asesor de trasplantes pulmonar de España pública que el tratamiento de un paciente trasplantado, en situación estable, se apoya en tres pilares: terapia inmunosupresora; profilaxis infecciosa; y prevención de toxicidad de los fármacos anteriores (157).

La terapia de inducción es intensiva se administra antes de la intervención para reducir el riesgo de rechazo agudo y también sirve para retrasar el inicio de la inmunosupresión de mantenimiento, especialmente el uso de los inhibidores de la calcineurina por su efecto nefrotóxico. Estos agentes se dirigen principalmente a linfocitos T, que se consideran las células efectoras en el rechazo mediado por células (157).

Según el más reciente informe de registro de ISHLT (20), aproximadamente el 50% de los pacientes recibe terapia de inducción y de los centros que la utilizan, la mayoría lo hace administrando un inhibidor de IL-2 (159). Un 10% usa anticuerpos policlonales y un 8% anticuerpos monoclonales anti CD 52 (157), como se observa en la figura N°20.

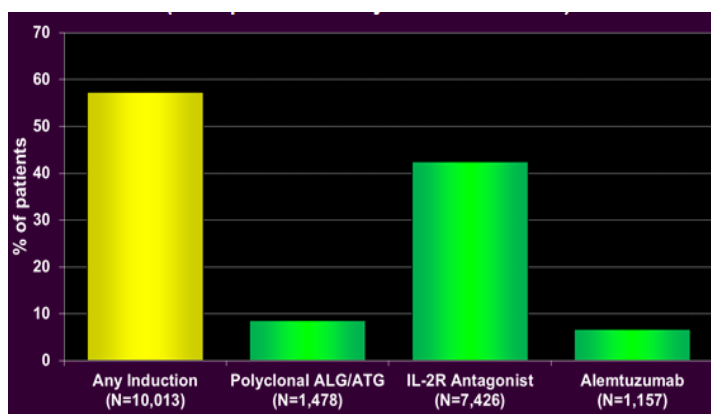


Figura N° 20. Terapia inmunosupresora de inducción en adultos ISHLT 2015, periodo 2004-2015

El beneficio del uso de terapia de inducción se basa en estudios retrospectivos (160), que muestran una tendencia a menos episodios de rechazo en los primeros meses del TP, mayor supervivencia y menor incidencia de rechazo crónico, aunque sin confirmar en todos los trabajos (157, 161) como se aprecia en la figura N° 21.

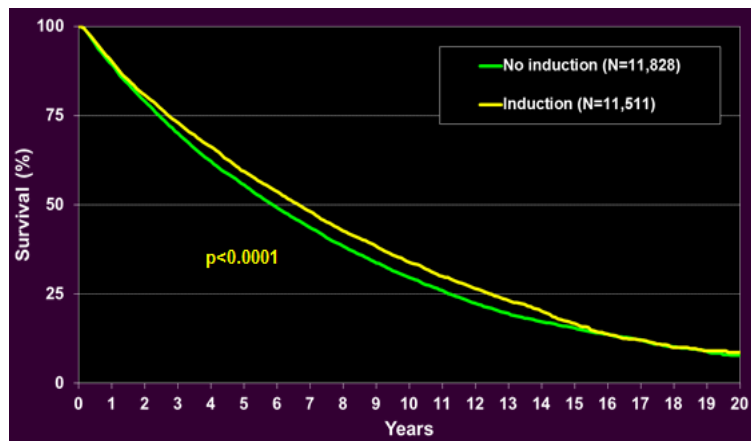


Figura N° 21. Supervivencia en adultos con /sin terapia inmunosupresora de inducción según ISHLT 2015, periodo 1994-2014. (Ref 20)

Dentro de los inhibidores de la IL-2 se encuentran el daclizumab y el basiliximab ambos son anticuerpos monoclonales que se unen a la subunidad α del R de la IL-2 (CD25), presente en los linfocitos T activados, impidiendo de este modo la activación y proliferación de los linfocitos T. El primero es un anticuerpo monoclonal humanizado (90% humano, 10% murino) retirado del mercado estadounidense en 2009 por la FDA, por lo que el basiliximab es el único inhibidor de IL2 disponible para su uso. Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano, 25% murino) y generalmente es bien tolerado (158).

ATG es el segundo agente de inducción más utilizado por aproximadamente el 20% de los centros que utilizan inducción. ATG es una preparación de anticuerpo policlonal aislada de los sueros de conejo o de caballo que contienen anticuerpos hacia los timocitos causando la depleción de las células T (157, 158).

Los anticuerpos antilifocitarios pueden ser anticuerpos policlonales, linfoglobulinas, dirigidas frente a linfocitos circulantes y los existentes en órganos linfoides, produciendo una profunda linfopenia o bien anticuerpos monoclonales como basiliximab, daclizumab, alemtuzumab y OKT3(160).

En general, parece ser que la inducción con ATG o inhibidores de la IL-2 reduce o retrasa la incidencia de rechazo agudo, bronquiolitis obliterante síndrome (BOS), y puede mejorar la supervivencia del injerto versus el paciente que no recibe inducción (161,162, 163).

Un estudio indicó que el uso de inhibidores de la IL-2 se asocian con menores tasas de rechazo agudo y BOS, así como una mejor supervivencia (164); por otra parte, tres estudios mostraron menor rechazo agudo y BOS y mejoraron la supervivencia con ATG (165, 166,167), mientras que otro no mostró diferencias (168). En 2008, Hachem y col. publicaron un informe del registro que analizó retrospectivamente 3.970 receptores de trasplante de pulmón de adultos donde compararon la supervivencia de los injertos durante cuatro años en pacientes que recibieron inducción con inhibidores de IL-2, ATG y lo que no recibieron ninguna inducción siendo los resultados de 64%, 60% y 57%($p=0.0067$), respectivamente (169).

Las razones de esta variabilidad en los resultados, además, de la inducción se relacionan con el tamaño y población de pacientes, el manejo, la duración del seguimiento y la variabilidad en los regímenes de inmunosupresión y de mantenimiento (160). Recientemente, Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a CD52, se ha utilizado como un agente de inducción. El antígeno CD52 se encuentra en linfocitos T y B, así como NK, monocitos y macrófagos (170).

El Alemtuzumab induce la lisis celular y provoca una depleción significativa y prolongada de las células que presentan CD52 donde el linfocito B tarda de 3-6 meses en recuperarse y las células T más de 12 meses (170,171). Este profundo y prolongado agotamiento de linfocitos asociado con alemtuzumab puede permitir la posibilidad de reducción de la inmunosupresión de mantenimiento (172).

Van Loenhout y col. publicaron sus hallazgos usando la inducción de Alemtuzumab en 20 receptores de trasplante de pulmón con reducción de la inmunosupresión de mantenimiento en 2010. Comparado con 20 controles que recibieron inmunosupresión de mantenimiento estándar, no hubo diferencias estadísticas entre 6 o 12 meses de supervivencia (95% frente a 90% y 76% frente a 95%, respectivamente), episodios de rechazo agudo (2/16 frente a 5/20) o infecciones bacterianas, virales o fúngicas (172).

Mientras que la inducción de Alemtuzumab con una inmunosupresión de mantenimiento reducida hasta ahora demuestra resultados similares, si no mejorados, en comparación con otros regímenes de inducción, el régimen óptimo de inducción y mantenimiento todavía necesita ser aclarado por grandes ensayos controlados aleatorios (172).

La terapia de mantenimiento consiste en una terapia de alta inmunosupresión durante toda la vida para evitar la incidencia de rechazos agudos y crónicos, los que se dan en mayor porcentaje en los 3 primeros meses (43%), manteniendo la incidencia a lo largo del primer año (13%), e incluso posteriormente (159,162, 163), no solo para prevenir y minimizar el rechazo sino también los efectos adversos asociados con los medicamentos utilizados. Pasado los 3 primeros meses de supervivencia suele presentarse el rechazo crónico; que puede aparecer incluso antes del primer año post trasplante (159).

La terapia de mantenimiento combina tres fármacos que actúan a distintos niveles bloqueando la respuesta inmune (164). La primera línea de fármacos inmunosupresores son los calcineurínicos, ya sea ciclosporina o tacrolimus, junto a una segunda línea, los antimetabolitos (AZA o MMF) y, como tercera línea, glucocorticoides. Históricamente se utilizó ciclosporina y AZA junto con prednisona, pero con el tiempo aparecieron agentes adicionales en el mercado, incluyendo tacrolimus, MMF e inhibidores de m-TOR, sirolimus y everolimus (157, 160). A pesar de las terapias de inmunosupresión el rechazo agudo y la BOS siguen siendo un obstáculo en la supervivencia de los trasplantados a largo plazo. En caso de complicaciones, rechazos, infecciones o efectos secundarios, se puede disminuir la dosis, cambiar de uno a otro o sustituir por un fármaco anti proliferativo. Los mecanismos de acción de estos fármacos inmunosupresores (164) han sido explicados en el apartado 2.2.

Aunque en otros trasplantes de órganos sólidos se tiende a evitar el uso de calcineurínicos, por sus efectos secundarios (173,174, 175).

Un estudio publicó que en trasplante cardíaco aumentaba el número de rechazos al suspender los anticalcineurínicos (176), por lo que se recomienda mantenerlos en TP. Un estudio publicado en 2012 por Treede y col no mostró diferencias entre el uso de ciclosporina y el tacrolimus en el rechazo agudo a 3 años de supervivencia, sin embargo, hubo una mayor incidencia de BOS con ciclosporina. Según el informe más reciente del Registro del ISHLT,

tacrolimus fue el inhibidor de la calcineurina más frecuentemente utilizado, 83% al año después del trasplante, 77% a los 5 años postrasplante (20) como se aprecia en la figura N° 22.

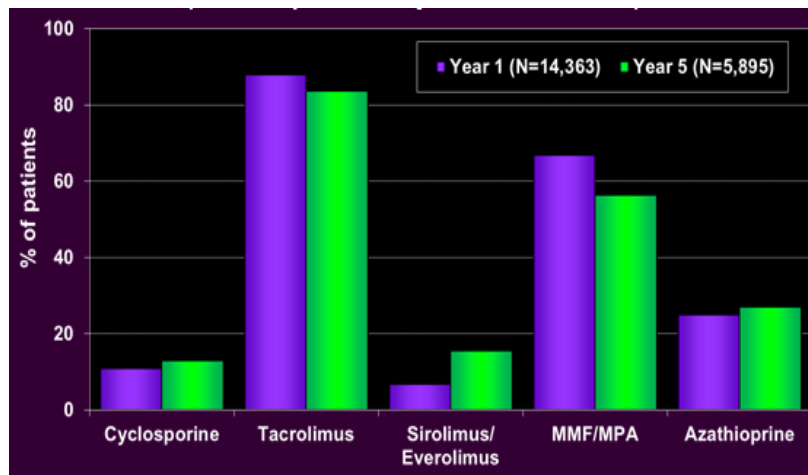


Figura N° 22.Terapia inmunosupresora de mantenimiento en TP según ISHLT 2015, Período 2004-2015

Respecto de los anti proliferativos el MMF es el más utilizado en trasplante pulmonar, de acuerdo con el último reporte de ISHLT (158-159), utilizado en terapia de rescate estabilizando la función pulmonar luego de que AZA provocara desarrollo de bronquitis obliterante (BOS) (177).

Estudios en receptores de trasplantes pulmonares comparando el uso AZA y MMF en combinación con ciclosporina y corticoides demostraron que no hubo diferencia en el rechazo, supervivencia, infección o efectos adversos a los 6 meses (178), a pesar de lo anterior un alto porcentaje de pacientes discontinuó el AZA (59,6%) y lo cambió por MMF (46,5%) (179).

En cuanto a los inhibidores de m-TOR sirolimus y everolimus que actúan bloqueando la señal de proliferación mediante inhibición de la proteína transportadora intracelular mTOR, por lo que bloquean la acción de la IL2 sin alterar su síntesis, de ahí que sean denominados inhibidores de la señal de proliferación (PSI), o inhibidores de la mTOR (I-mTOR), su rol en trasplante pulmonar no está aún bien definido, estando contraindicado como inmunosupresor de base, por riesgo de dehiscencia de sutura bronquial los primeros 3-6 meses post trasplante (180).

Actualmente se considera como inmunosupresor de segunda línea o de rescate cuando el paciente desarrolla rechazo crónico o múltiples efectos secundarios con los anteriores

(181,182). Sin embargo, es la capacidad anti proliferativa de los inhibidores de m-TOR sobre los fibroblastos lo que se considera puede reducir o retrasar el desarrollo de bronquitis obliterante. Se describen variados efectos adversos como úlceras orales, riesgo de linfoma, HTA, edemas, fiebre, cefalea, alteraciones del K y Ca, hiperlipidemia, síntomas gastrointestinales, hiperglucemia, alteraciones hepáticas, mielotoxicidad y neumonitis la que mejora al suspender la medicación. También se describe toxicidad en la función renal cuando se emplean asociados a calcineurínicos (181,182).

Los corticoides han sido utilizados desde los comienzos en trasplantes de órganos sólidos, siendo los más utilizados la metilprednisolona y prednisona, que inhiben la producción de IL1 por los macrófagos y, por tanto, inhiben la producción de IL2 por linfocitos T activados y continua siendo usado en gran cantidad de centro entre 1 a 5 años post trasplantes(183). Las dosis deben reducirse tan rápido y seguro como sea posible para mantener una función pulmonar estable y óptima mientras se evitan y minimizan los efectos adversos relacionados con el fármaco. Debe evitarse la retirada completa de corticoides debido a un riesgo significativo de rechazo de aloinjerto (158). Los pocos estudios que describen regímenes libres de glucocorticoides en trasplantes de pulmón muestran un éxito limitado (183, 184).

1.2.6 Infecciones en el trasplante pulmonar

La infección es una complicación siempre presente en pacientes trasplantados de pulmón, siendo una de las causas más importantes de mortalidad tanto temprana como tardía. Después del trasplante, el foco de infección más común es el injerto del paciente (185). Numerosos agentes patógenos de origen bacteriano, viral y fúngico aprovechan estos factores para causar enfermedades invasivas y múltiples factores predisponen a una neumonía bacteriana la que se describe como la infección invasiva más frecuente, después del primer mes post-trasplante (186). El microorganismo causante más frecuente es *Pseudomona aeruginosa*, seguido por *Staphylococcus aureus* (185, 186).

Por otro lado, las complicaciones infecciosas de origen vírico tienen como agente patógeno causante más común el CMV el que aparece durante los 18 primeros meses post trasplante en un tercio de los pacientes con factores de riesgo para CMV tratados preventivamente (187).

Gracias a las nuevas estrategias de prevención se ha reducido la incidencia y el tiempo de aparición de infecciones causadas por diferentes microorganismos, fundamentalmente de tipo vírico y fúngico, después del trasplante pulmonar (81).

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son sin lugar a duda una de las grandes complicaciones en el trasplante pulmonar, asilándose hasta un 80 % microorganismos de origen bacteriano en pacientes post trasplantados (185,188 189). Así lo demuestra un estudio español multicéntrico que incluyó a 236 trasplantados de pulmón con una incidencia de 72 casos de neumonía de cada 100 pacientes por año, donde la neumonía de origen bacteriano fue en un 82%, seguida fúngica 14% y la vírica 10,4%. *Pseudomonas aeruginosa* se aisló con mayor frecuencia seguido por *Staphylococcus aureus* y *Acetobacter baumannii* (14% cada una); *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia* (5,3% cada una); *Pseudomonas putida*, *Serratia marescens* y *Burkholderia cepacia* (1,8% cada una) (185).

Por otro lado, infecciones producidas por micobacterias fueron diagnosticadas en un 5,3% de los casos (185). El mayor riesgo de neumonía bacteriana postoperatoria aparece en el primer mes postrasplante y se reduce a partir del sexto mes. Cabe mencionar que un porcentaje

significativo de éstas están originadas en el pulmón del donante (190). Además, la disfunción crónica del injerto por bronquiolitis obliterante se asocia con la aparición tardía de neumonía bacteriana y la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (191). Gracias a la introducción rutinaria de estrategias de prevención pre y post trasplante, la incidencia de infecciones bacterianas ha cambiado en las últimas décadas (185,188).

Pseudomonas aeruginosa

La *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gram negativo, un agente bacteriano oportunista y muchas veces multirresistente. Se describe una mayor susceptibilidad de infección y/o colonización post-trasplante en pacientes que padecían fibrosis quística versus los que no la padecían (192), se atribuye esta incidencia a la colonización a partir de reservorios extrapulmonares del receptor (senos paranasales). La infección tardía producida por esta bacteria y su colonización de las vías aéreas está asociada con la BOS (193).

Burkholderia cepacia

Son un grupo de bacterias Gram negativas puede causar infecciones invasivas multirresistentes en pacientes con fibrosis quística y está relacionado con una mortalidad del 50% pre-trasplante. Puede presentarse de forma asintomática hasta provocar el “síndrome cepacia”, una neumonía progresiva necrotizante con una mortalidad elevada (194), aunque sus mecanismos de virulencia no se conocen con claridad. *Burkholderia cenocepacia* es el subtipo más frecuente y está asociado con una elevada mortalidad temprana post-trasplante; bajo tratamiento adecuado evoluciona de manera similar a la infección por *P. aeruginosa* (195).

Otra bacteria llamada *Chlamydia pneumoniae* se cree está asociada a mortalidad temprana y disfunción del injerto en pacientes trasplantados de pulmón (196).

Mycocacterium

Grupo de bacterias dentro de las cuales se encuentra *Mycobacterium tuberculosis*, es la responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo. La infección puede ocurrir por una reactivación del patógeno por transmisión por parte del nuevo injerto o por primo infección después del trasplante pulmonar (197).

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) también infectan a candidatos trasplante pulmonar (197). Se ha encontrado una prevalencia del 3,4% de MNT en trasplantados de pulmón que estaba correlacionada con el aislamiento previo al trasplante (198).

Por su parte *Mycobacterium abscessus* revela una alta tasa de infección y escasa opción de tratamiento, lo que demuestra la importancia de erradicar el patógeno previo al trasplante (199).

Infecciones virales: CMV y Herpes virus humano

Entre los trasplantes de órgano sólido, los pacientes con trasplante de pulmón y páncreas presentan mayor riesgo de desarrollo de infección por CMV comparado con pacientes trasplantados de riñón e hígado, lo que se relaciona con la intensidad de la inmunosupresión y la cantidad de tejido linfoide trasplantado (98).

El virus puede permanecer latente por mucho tiempo y reactivarse, la infección aparece, en general, durante el primer año post-trasplante y hasta 2 años después. La enfermedad puede presentar fiebre con o sin leucopenia (síndrome viral por CMV), enfermedad invasiva de un órgano (pulmonar, tracto gastrointestinal, hepática o sistema nervioso central) o como una enfermedad diseminada con afectación de más de un órgano (98, 99).

La incidencia de infección y enfermedad en trasplante de pulmón varía entre 54% y 92%, dependiendo de la serología del receptor/donante, teniendo mayor riesgo o de posibilidad de infección aquellos pacientes seronegativos que reciban un órgano seropositivo para CMV; y de neumonía causada por CMV entre el 40%-75% (81,200, 201). De hecho, la mortalidad asociada a infección primaria por CMV puede ser de hasta el 54%, que se asocia al incremento de súper-infecciones pulmonares en el primer año postrasplante (202).

Existe un mayor riesgo de enfermedad por CMV cuando se administra altas dosis de MMF (89), terapia antilinfocítica para el tratamiento del rechazo agudo (90) y la coinfección con herpes HHV 6 y 7 (204).

Sin embargo, otros inmunosupresores como los inhibidores de m-TOR y el everolimus se han asociado con un menor riesgo de infección y enfermedad por CMV (91). Por otra parte, los defectos en el sistema inmune adaptativo pueden disminuir la capacidad de respuesta del sistema inmune a la infección y relacionarse, con un mayor riesgo de enfermedad por CMV. Estos defectos incluyen polimorfismos en los genes TLR, deficiencia o polimorfismos en la MBL (92, 93), deficiencias en la expresión de citoquinas (94), o deficiencia de células TCD4+ o CD8+ (95, 96).

Las técnicas de diagnóstico más comunes son la antigenemia pp65 o la detección de DNA mediante PCR en tiempo real, aunque como diagnóstico definitivo, en algunos casos se requiere demostrar la presencia de cuerpos virales de inclusión en biopsias de pulmón o lavados bronco-alveolares (BAL) (186). El CMV además del efecto directo de la enfermedad tiene consecuencias indirectas contrapuestas; produciendo un efecto inmunosupresor originando episodios de infección oportunista (*Aspergillus spp.*) y, por otro, puede incrementar la alorreactividad frente al injerto, lo anterior puede condicionar que la infección o enfermedad por CMV pudieran ser un factor de riesgo para el posterior desarrollo del rechazo crónico (205).

La introducción de estrategias preventivas ha reducido la incidencia de neumonitis causada por CMV a solo 5 casos de cada 100 trasplantados de pulmón por año consiguiendo retrasar la aparición de la infección-enfermedad por CMV en los pacientes, pero esto ha provocado la aparición de cepas de CMV resistentes a tratamientos antivirales (157), éstas muestran dos genotipos mayoritarios, UL 97 y UL 54. Diferentes mutaciones en estas regiones conllevan a una mayor o menor resistencia a los tratamientos habituales (206).

La coinfección de CMV con los virus linfotrópicos HHV 6 y 7 puede facilitar la reactivación de ambos (207). La infección HVS tipo I y II era una seria complicación postrasplante hace 20 años, pero actualmente, con una profilaxis antiviral efectiva, es una complicación rara. Por otro lado, el virus de (VVZ) también puede reactivarse después del trasplante de pulmón, causando herpes zoster o bien causando un cuadro grave de varicela en pacientes inmunodeprimidos o

que sufren una primo infección. En un estudio con 239 pacientes, se calculó una incidencia de infección por VVZ de 55,1 casos por cada 1000 trasplantados por año (208).

Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (CARV)

Los virus más frecuentemente adquiridos en la comunidad son picornavirus, coronavirus, paramoxivirus, ortomixovirus y adenovirus y responsables de hasta un 57% de síntomas de infección del tracto aéreo en trasplantados de pulmón, aunque se sospecha que su incidencia es mucho mayor. La presentación clínica puede ir desde leves síntomas hasta una neumonía grave y la gravedad de la infección depende del tipo de virus en concreto (209,210). Se ha descrito que las infecciones del injerto causado por adenovirus presentan tasas de mortalidad elevadas (209). La inmunosupresión también juega un rol en las complicaciones provocada por CARV. Por otro lado, la infección por CARV también se asocia con la aparición tanto de rechazo agudo como crónico (210) aunque existe controversia frente al tema (211).

Infecciones fúngicas

El riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) después del trasplante pulmonar es significativo, especialmente por hongos filamentosos y, en concreto, por *Aspergillus spp* (185).

Aspergillus spp

El aspergillus es un hongo filamentoso, ubicuo, causante en trasplante pulmonar de entre un 4 a 23,3 % de casos nuevos de aspergilosis invasiva (AI) (199). Aún con profilaxis se confirmó una incidencia de 3% (212). Las especies más comunes causantes de IFI son *Aspergillus fumigatus* (91%) *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* (2%), en un 5% de los casos se dieron infecciones mixtas. Muchos factores pueden contribuir a desarrollar IFI: como un post-operatorio complicado, infecciones bacterianas frecuentes, coexistencia de infección por CMV o bronquiolitis obliterante, entre otros las infecciones por *Aspergillus* se pueden clasificar en infecciones del árbol traqueo bronquial, neumonía invasiva o infección diseminada (212, 213).

Es característica de los trasplantados pulmonares la enfermedad traqueobronquial en forma de traqueobronquitis simple o invasiva en sus formas ulcerativa o nodular. También puede afectar a la anastomosis bronquial con riesgo de dehiscencia. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad alrededor del 25% mientras que entre los que sufren

una enfermedad pulmonar invasiva, es del 67 al 82%, por ello, el diagnóstico temprano y la prevención, es esencial (208).

La detección en pacientes con AI es poco sensible. Solo entre el 8 y el 34% se aísla el hongo en cultivos de esputo y en lavados bronquialveolares (BAL) es positivo en el 62% de los casos. Técnicas nuevas como la detección de galactomanano en el BAL han mostrado una sensibilidad del 60% y una especificidad del 98% aunque, con profilaxis antifúngica, estos resultados pueden variar (156, 213).

Candida spp

Candida es un hongo unicelular también llamado levaduras, son colonizadores frecuentes de la orofaringe en pacientes pre-trasplante, la incidencia de candidiasis invasiva después del trasplante de pulmón es baja (194), y generalmente se asocia con la estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Las probables complicaciones como candidemia, mediastinitis e infecciones necróticas de la anastomosis son escasas gracias a las eficaces pautas profilácticas.

Otros hongos filamentosos

La zigomicosis es una IFI debida a hongos saprofitos tales como: *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Absidia*. Es una infección oportunista rápida y de mal pronóstico debido a la diseminación de la infección cerebrales con una mortalidad del 50% (214).

Scedosporium prolificans es otro hongo filamentoso que puede colonizar vías aéreas causando infecciones diseminadas en periodos de inmunosupresión aumentada y neutropenia, la mortalidad es baja, pero es resistente a todos los fármacos antifúngicos conocidos (215). Las especies *Fusarium* tienen un gran potencial de diseminación hematológica, aunque la fusariosis es un síndrome muy poco común pero muy letal en trasplantados de pulmón (188).

1.2.7 Profilaxis en trasplante pulmonar

La terapia pre y post trasplante incluye fármacos necesarios para evitar o posponer el desarrollo de las infecciones más frecuentes tanto bacterianas, cómo víricas y fúngica.

Profilaxis pretrasplante

Se inicia una pauta de antibióticos según los gérmenes aislados pretrasplante y en el bronco aspirado del donante y del receptor obtenidos durante la cirugía (216). Si no existe aislamiento, se inicia en el preoperatorio antibiótico de amplio espectro como amoxicilina clavulánico o piperacilina-tazobactam o un carbapenem o quinolona, (81,185), que se mantienen durante 10-14 días. La presencia de *Pseudomonas* es aconsejable tratarla con dos fármacos de diferente grupo incluso por vía inhalatoria cuando hay colonización crónica pretrasplante pudiendo optar por colimicina o tobramicina (83). Ante cocos gram positivos tanto en donante como en receptor, deben utilizarse fármacos contra *Staphylococcus aureus* *meticilin* resistente como vancomicina.

Profilaxis post trasplante

La profilaxis post operatoria se mantiene por 14 días y si existe colonización por *Pseudomonas spp*, se mantiene tobramicina o colomicina nebulizada.

Profilaxis vírica: Anti CMV

Como se explicó en el apartado 3.3 existen dos tipos de profilaxis anti CMV. Debido a la alta incidencia de infección por CMV y su asociación con rechazo, profilaxis universal está indicada en todos los pacientes con TP excepto cuando coinciden receptores y donante serológicamente negativos (R-/D-) (120, 217). La introducción de profilaxis demostró una reducción del 50% en la incidencia de infecciones por CMV (217). Tras disponer de valganciclovir oral (con buena absorción oral frente al ganciclovir), la profilaxis se ha extendido a 6 meses lo que he demostrado menor incidencia de infección y de rechazo crónico (187, 218).

Sin embargo, el empleo de este fármaco se asocia a numerosos efectos secundarios como insuficiencia renal y mielotoxicidad. Una vez suspendida la profilaxis, se debe mantener una estrecha vigilancia de la replicación vírica del CMV, profilaxis conocida como tratamiento

anticipado, mediante la monitorización de antigenemia para CMV en sangre y la carga vírica mediante PCR (217).

Profilaxis fúngica

La pauta más aconsejable es una profilaxis nebulizada con anfotericina liposomal o anfotericina lipídica a partir del 1er día post trasplante y mantenidas por 6 meses, algunas veces se mantiene de por vida. Otra opción son azoles orales, especialmente voriconazol (219), que se asocia a hepatotoxicidad y neurotoxicidad además de incrementar los niveles en sangre de calcineurínicos. También se utiliza profilaxis del *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol-trimetropin de por (81).

1.2.8 Inmunidad humoral y trasplante pulmonar

El objetivo final del trasplante pulmonar es conseguir la mayor y mejor sobrevida del paciente en las mejores condiciones clínicas posibles. En España la sobrevida del trasplante es de 72 y 60% al año y 3 años, respectivamente, y si se excluyen los fallecidos durante los 3 primeros meses, del 90 y 75%, respectivamente (152). Un factor importante en la sobrevida de los pacientes serían las alteraciones de la inmunidad humoral pre y post trasplante pulmonar en relación con los procesos infecciosos y pocos se ha estudiado de ello.

Goldfard y col. analizaron la HGG IgG y la infección en un grupo de 72 pacientes trasplantados pulmonares. Los pacientes con menos de 600 mg/dl de IgG post trasplante tuvieron mayor frecuencia de infecciones. Los pacientes con cifras inferiores a 400mg/dl, tuvieron mayor incidencia de infecciones como neumonía, bacteriemia, enfermedad por CMV, aspergilosis invasiva por lo que este valor se asoció con mayor riesgo de infección en el análisis de supervivencia (220).

Otro estudio que relaciona trasplante de pulmón y células madre hematopoyéticas revela que los niveles de IgG post trasplante fueron significativamente más bajos que los previos al trasplante y que aquellos pacientes trasplantados por BO con HGG tenían más infecciones, por lo que los niveles de IgG en HGG deben ser monitoreados cuidadosamente ya que se asoció con mal pronóstico (221).

En diversos estudios realizados por Sarmiento, Carbone y colaboradores del grupo de Inmunología del Hospital Gregorio Marañón, con carácter retrospectivos y prospectivos en trasplante cardiaco y pulmonar han puesto de manifiesto que niveles disminuidos de IgG y complemento se asocian a mayor número de infecciones post trasplante que requirieron tratamiento endovenoso (222, 223).

1.2.9 Monitorización inmunológica en pacientes trasplantados de pulmón

Una adecuada y oportuna monitorización inmunológica permite evitar episodios de rechazo complicaciones de la terapia inmunosupresora (4). La utilidad de la monitorización de inmunidad humoral y celular para identificar riesgo de desarrollo de infección en pacientes inmunosuprimidos ha sido poco investigada a diferencia de los muchos estudios en la identificación de marcadores inmunológicos de predicción de rechazo (4, 224).

Como ya se ha dicho, entre las grandes complicaciones del post trasplante están ~~son~~ las infecciones, las cuales están en estrecha relación con el estado de inmunocompetencia del paciente, sin embargo, existen pocos estudios que cuantifiquen y correlacionen este estado con la probabilidad de infección. La falta de biomarcadores inmunológicos validados de predicción de infección es escasa (128,225).

Parámetros de la inmunidad humoral y adquirida: Inmunoglobulinas séricas y anticuerpos específicos

La HGG en pacientes trasplantados cardíacos ha sido asociada a mayor riesgo de desarrollo de infecciones (132). En otro trabajo de este mismo grupo valores de IgG pre <1140 mg/dl y post trasplante <679mg/dl se asociaron con mayor riesgo de infección (225).

En un estudio de trasplante pulmonar se demostró la alta prevalencia de HGG postrasplante (131, 225, 226). Los pacientes con < de 400mg/dl fueron considerados como HGG severa y tuvieron una mayor incidencia acumulativa de neumonía y peor sobrevida. La HGG severa también ha sido asociada con mayor desarrollo de episodios de diarrea por *Clostridium difficile* en trasplante cardiaco (227).

La determinación de niveles de (anti –PN) entrega información de la capacidad de respuesta a un patógeno determinado por lo que también podría ser un probable marcador de riesgo al

existir un descenso en los niveles el primer año post trasplante, a pesar de que los pacientes son vacunados de manera profiláctica antes de la terapia inmunosupresora (226).

Parámetros de inmunidad humoral innata: Factores del complemento

Carbone y col realizaron estudios en trasplante de corazón demostrando que los niveles de C3 y C4 disminuyen post trasplante. Un trabajo en trasplante hepático realizado por este mismo grupo de Inmunología del Gregorio Marañón observó valores más bajos de C3 al mes post trasplante y lo asoció con complicaciones infecciosas (228).

1.3 TRASPLANTE RENAL

El trasplante de riñón es el trasplante de órgano sólido más frecuente, y está considerado como el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (229). Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante renal (230). Por lo tanto, la prevención y tratamiento adecuado de las infecciones son pilares sobre los que debe asentarse un programa de trasplante renal de calidad. Los receptores de trasplante de un órgano sólido (TOS) son susceptibles de padecer una gran variedad de complicaciones infecciosas, que se presentan con frecuencia con síntomas poco específicos imitando otras complicaciones como el rechazo o la toxicidad farmacológica.

La toxicidad y las interacciones con la terapia inmunosupresora dificultan el tratamiento de las infecciones en el receptor, así como por la escasa tolerancia de estos pacientes a ciertos procedimientos diagnósticos agresivos necesarios para establecer un diagnóstico de certeza (231).

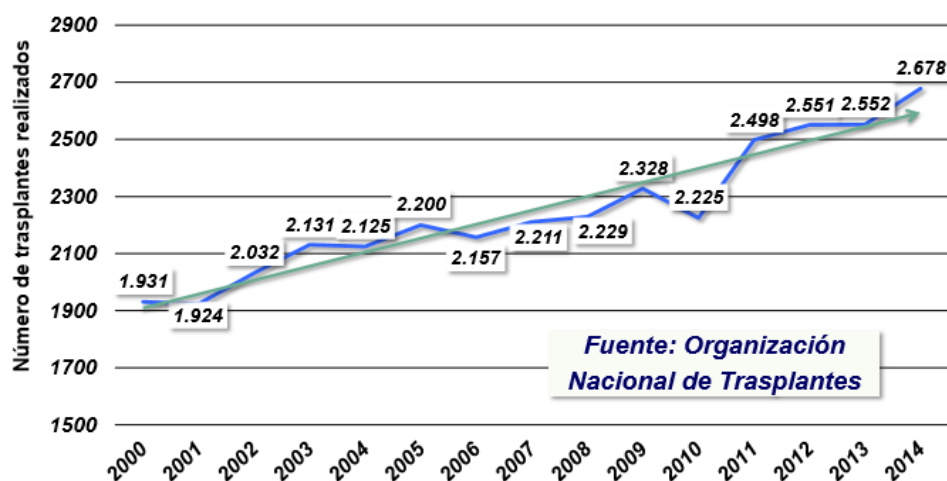
1.3.1 Historia del trasplante renal

Su comienzo se produce a principios del siglo XX realizando trasplantes renales entre humanos en los años 50, pero fue en 1954 por parte del equipo médico formado por los Drs. Murray, Harrison y Merrill en el Hospital Brigham de Boston que se realizó el primer trasplante renal con supervivencia a largo plazo tuvo lugar en 1954; el donante y el receptor eran gemelos univitelinos. En 1990 el Dr. Joseph Murray recibió el Premio Nobel de Medicina por llevar a cabo el primer trasplante renal con éxito (232, 233).

En la década de los sesenta se hicieron los primeros homotrasplantes en España y en la década del 70 es cuando se consolida, gracias al perfeccionamiento de la tipificación HLA, el aprovechamiento de riñones procedentes de cadáveres, el incremento de donantes vivos y la introducción de nuevos inmunosupresores como la ciclosporina. Así en la década de los años 80 se le da el gran impulso al trasplante renal.

1.3.2 El trasplante renal en la actualidad

De acuerdo con el último registro de la ONT del que se dispone, el año 2014 se realizaron 2678 trasplantes renales en España, como lo muestra la figura N° 23; entre las patologías más frecuente que conducen a trasplante está la glomerulonefritis.



Según ONT 2014

Figura N° 23. Actividad de trasplante renal

El principal problema del trasplante renal era el rechazo agudo y los problemas quirúrgicos, lo que llevaba a la pérdida del riñón, pero con la introducción de nuevas terapias inmunosupresoras como la AZA primero la incidencia se redujo en un 80% y luego la ciclosporina bajo a la mitad, posteriormente tacrolimus, MMF, sirolimus y anticuerpos monoclonales y policlonales disminuyeron los valores a 2% de rechazo, logrando una excelente supervivencia del injerto a corto plazo (234).

Sin embargo, la supervivencia a mediano y largo plazo no es muy buena, disminuyendo hasta 60-65% a los 5 años y a 40-50% a los 10 años (235). Las principales muertes con injerto funcional se deben a causas cardiovasculares y a neoplasias en un 40% cada una (234).

1.3.3 Regímenes de inmunosupresión en el trasplante renal

La terapia inmunosupresora para trasplante renal más utilizada es la administración de 3 agentes: un inhibidor de la calcineurina, un anti proliferativo y esteroides, con o sin inducción con anticuerpos policlonales o monoclonales.

La introducción de nuevas terapias inmunosupresoras ha producido cambios en los esquemas de tratamiento pre trasplante se intenta disminuir o eliminar la administración de esteroides, utilizar tacrolimus como anticalcineurínicos y usar como anti proliferativo el MMF. También ha aumentado el uso de basiliximab, daclizumab, sirolimus y recientemente everolimus en los últimos años intentado proporcionar un tratamiento individualizado a cada paciente (236). Los mecanismos de acción de los inmunosupresores han sido previamente explicados.

Como sabemos la terapia inmunosupresora puede tener efectos secundarios adversos graves, esto debido principalmente a la intensidad y duración de esta, por lo que el reto de conseguir un equilibrio para evitar rechazo, disminuir infecciones, riesgo de toxicidad y aparición de nuevas enfermedades malignas es siempre un reto en el trasplante de órganos.

La FDA ha aprobado un ensayo de monitorización inmune para evaluar el estado inmunitario de los pacientes trasplantados. Un biomarcador no invasivo que mide la concentración de adenosin trifosfato (ATP), emitida por las células CD4 tras estimulación celular, sin embargo, aún faltan biomarcadores que relacione estado inmune con probabilidad de infección.

Terapia de inducción

Durante el periodo de inducción hay mayor riesgo de rechazo agudo, por lo que la terapia debe ser más agresiva y el inmunosupresor más potente. En general la inmunosupresión recomendada es una triple terapia con esteroides, un inhibidor de la calcineurina y un anti proliferativo (MMF o mTOR) (236). Para el inhibidor de la calcineurina se sugiere la utilización de tacrolimus por presentar una menor tasa de rechazo agudo grave, brindar un perfil cardiovascular más favorable. En pacientes mayores y con riesgo de diabetes mellitus podría indicarse CsA. Todo lo anterior en función de una inmunoterapia individualizada y de la futura terapia de mantenimiento (236).

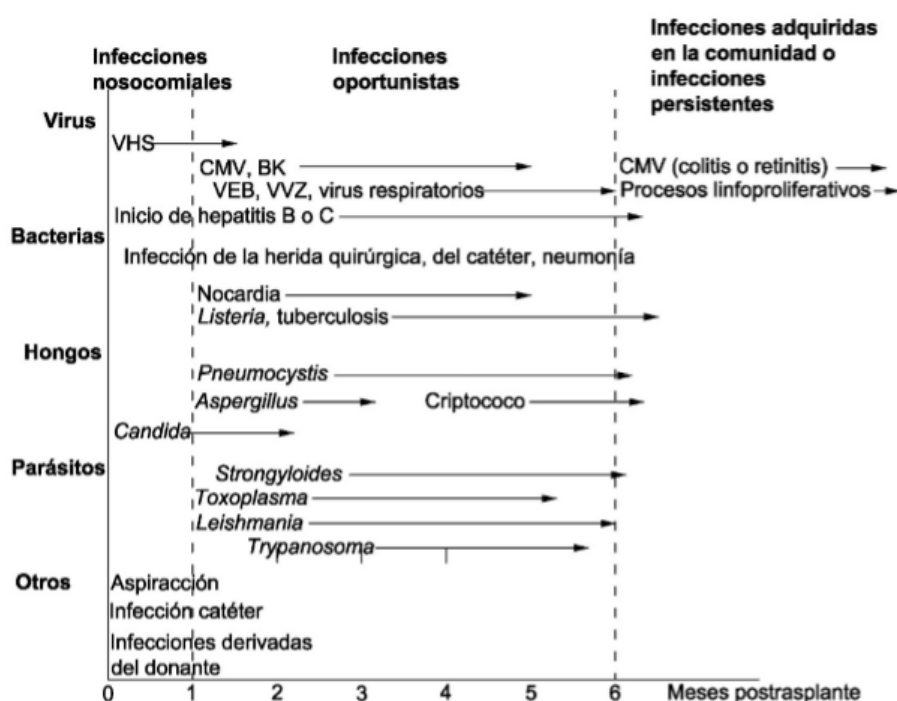
Terapia de mantenimiento

Su objetivo es alcanzar la máxima supervivencia del injerto y minimizar los efectos secundarios, disminuir la posible aparición y progresión de nefropatía crónica del injerto (NCI), complicaciones cardiovasculares y el riesgo de desarrollo de neoplasias.

Se suprime paulatinamente el tratamiento esteroideo, utilizando un anticalcineurínico más MMF. Luego la posibilidad de suspender los anticalcineurínicos ya que a pesar de su eficacia contribuye a la pérdida de injerto a largo plazo por su efecto nefrotóxico. Finalmente, la conversión a los anti m-TOR debido a que el empleo solo de este fármaco puede minimizar la nefrotoxicidad, lo ideal es mantener una doble terapia a dosis bajas (46,47, 234).

1.3.4 Infecciones en el trasplante renal

Como ya se ha dicho las infecciones siguen siendo una gran complicación en los pacientes trasplantados de órganos sólidos; donde el tipo, tiempo de inmunosupresión, así como factores dependientes del donante y receptor juegan un rol fundamental en el riesgo de infección (237). Hace más de 30 años Rubin describió una cronología de infecciones para trasplante renal, que hasta los días de hoy sigue siendo utilizada, figura N° 24 (238).



Adaptado de Rubin (Ref238)

Figura N° 24. Cronología de infecciones trasplante renal

En el primer mes postrasplante es frecuente que los pacientes presenten infecciones derivadas de la intervención quirúrgica, sondaje vesical y catéteres intravenosos, así como infecciones procedentes del donante (230). Luego entre el primer y el sexto mes es mayor el riesgo de infecciones oportunistas por CMV o infección fúngica invasora debido a que la inmunosupresión es máxima. A partir del sexto mes los pacientes presentan infecciones comunitarias, de forma similar a la población general, pero también puede producirse reactivación de ciertos virus latentes, tales como virus BK o CMV (230, 231)

La infección más frecuente en pacientes trasplantados renales es la infección urinaria (ITU) (239), y supone entre un 40 a 50% de las complicaciones infecciosas (240). Se asocia con deterioro de función del injerto renal, pérdida del injerto y muerte (241, 242, 243). La prevalencia puede ser superior al 60% durante el primer año postrasplante (244, 245). Supone la mayor causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes trasplantados (239, 245).

Durante el primer año post trasplante ocurren un 74% de ITU y el 81.9% de ellas en los primeros tres meses tras la cirugía. Durante el segundo año la proporción de ITU desciende hasta el 35.7% y posteriormente hasta el 21.5% durante los siguientes 4 años de seguimiento (229).

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y en la inmunosupresión del trasplante renal, las ITU continúan siendo un problema importante, por lo que la prevención, el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son cruciales (246).

Los bacilos Gram negativos son los responsables de más del 70% de las ITU, donde las enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, seguidas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus spp* predominan (246). La *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente que en la población general, especialmente en casos de pielonefritis aguda. Se ha descrito una incidencia mayor de *P. aeruginosa*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *Enterobacter cloacae* en las primeras 3 a 5 semanas después del trasplante renal, y posteriormente mayor frecuencia de *Escherichia coli* y *Enterococos* durante las semanas 6 a 12 (247).

La causa más frecuente de hospitalización por infección bacteriana en el trasplante renal es la ITU, seguida por la neumonía, las infecciones postoperatorias y la sepsis (230). A pesar de las infecciones la frecuencia de ITU ha disminuido en los últimos 30 años debido a la mejora en las técnicas quirúrgicas, la rápida retirada de la sonda vesical, el donante vivo, la mejora del tratamiento inmunosupresor y los protocolos de profilaxis antibiótica se ha conseguido una tasa de supervivencia del injerto al primer año de más del 90% y una mortalidad relacionada con la infección de menos de un 5% 20. Sin embargo, es deseable disminuir aún más la incidencia en el futuro (240, 241).

Factores predisponentes a infección en trasplante renal

Existe un riesgo multifactorial para el desarrollo de las ITU determinado por la interacción entre las características del paciente y los agentes patogénicos. En una revisión publicada en 2013 en la revista *American Journal of Transplantation*, se recogieron los principales factores de riesgo para el desarrollo de ITU en pacientes trasplantados renales (248), los que se clasifican según las características del receptor, del injerto renal, de la vía urinaria y de los uropatógenos (240, 248, 249).

Los factores predisponentes a infección de los pacientes trasplantados renales se pueden dividir en los factores de riesgo en preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios (240).

Entre los pre operatorios encontramos: la edad, si padece o no diabetes mellitus, enfermedades sistémicas tratadas con inmunosupresores (p.e. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), anomalías del tracto urinario o enfermedad renal de base con malformaciones urológicas, el tiempo de diálisis, reflujo vesicoureteral, malnutrición, ITU pre trasplante (240).

Entre los factores de riesgo intraoperatorios, podemos destacar: sondaje vesical, porque el riesgo de bacteriuria se incrementa un 5% por cada día de permanencia del catéter uretral (250), injertos procedentes de donante cadáver (251), infecciones del injerto, retrasplante (241).

Finalmente, como factores de riesgo postoperatorios se encuentra la excesiva inmunosupresión incluyendo la inducción con anticuerpos, incrementa el riesgo de infecciones, como demuestran numerosos estudios, incluyendo las ITU (230, 252).

Regímenes basados en antimetabolitos (AZA y MMF) predisponen a supresión de la médula ósea, y la terapia de inducción con anticuerpos (como la globulina antitimocítica) conduce a la mayor incidencia de ITU (229, 248), disfunción (253), rechazo del injerto (243) y enfermedad por CMV.

Otras infecciones post trasplante renal

Las infecciones urinarias son la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes trasplantados, pero también debemos destacar otras infecciones (238, 239, 240, 241).

La incidencia de neumonía tras un trasplante renal es menor que en otros TOS, y está estimada en 2,86 casos por persona/año. Es una complicación infecciosa seria, ya que conduce a insuficiencia respiratoria y tiene una tasa de mortalidad de más del 50% (254). Es de adquisición comunitaria, por patógenos oportunistas como *Aspergillus spp.*, y CMV (237).

La enfermedad por CMV ha sido la infección oportunista más frecuente, alrededor de un 8%, con elevada morbilidad (230). La profilaxis con Ganciclovir y Valganciclovir y el tratamiento anticipado han modificado la incidencia y la gravedad de esta complicación. En el paciente trasplantado que no recibe profilaxis, la incidencia de infección por CMV es del 68%, mientras que la incidencia de enfermedades de 56% en los pacientes de alto riesgo (Donante +/- Receptor -). El riesgo de primo infección es del 17% cuando se realiza profilaxis. La profilaxis universal o tratamiento anticipado son equivalentes para prevenir la aparición de enfermedad por CMV en el receptor seropositivo (231).

El virus del herpes humano tipo 6 puede originar infección grave en el trasplantado, produce fiebre, exantema cutáneo, mielo supresión, hepatitis, neumonitis y encefalitis. El virus BK ocasiona una nefropatía característica en el paciente trasplantado renal (255).

Más del 50% de los pacientes trasplantados renales desarrollan viruria BK, pero sólo un 1-5% de estos desarrollan nefropatía. La evolución de la nefropatía asociada a poliomavirus no es favorable, con un 60% promedio de pérdida del injerto. (255, 256).

La infección por *Cryptococcus neoformans* es una grave complicación del TOS que afecta el sistema nervioso central con una mortalidad mayor del 40%, que ha descendido al 14% en la actualidad (237, 257).

Existen otras infecciones menos frecuentes, entre las que podemos señalar: virus varicela-zóster, virus herpes 7 y 8, virus de Epstein-Barr, infección por *Pneumocystis jiroveci* y *Leishmaniasis* (230, 237).

1.3.5 Profilaxis en trasplante renal

La administración de la profilaxis antiinfecciosa preoperatoria es muy importante en trasplante renal. Las cefalosporinas de segunda o tercera generación en dosis única evitan episodios de infecciones urinarias, siendo tan efectiva como un tratamiento prolongado (258).

La profilaxis antibiótica para las ITU es recomendada en la mayoría de los centros. El uso de TMP-SMX (80/400 mg) es el más utilizado por su coste-efectividad, ya que además de la prevención de ITU bacterianas, disminuye las infecciones oportunistas causadas por *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, y *Toxoplasma gondii* (230). No afecta a la farmacocinética del Sirolimus. El uso de ciprofloxacino es tan efectivo como el TMP-SMX, pero se ha asociado a casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (249, 259). La incidencia de ITU es alta a pesar de la profilaxis, pero entre los pacientes que no la reciben, la incidencia de ITU es mayor del 98% (248, 249).

Monitorización inmunológica en trasplante renal

Como ya se ha dicho para evitar episodios de rechazo y complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor es necesaria una correcta y oportuna monitorización inmunológica, tanto humoral como celular (4).

Muchos estudios sugieren relación entre HGG y el riesgo de infecciones postrasplante (260, 261). Sin embargo, la mayoría de los estudios tiene un número limitado de pacientes y esto dificulta el análisis, pero un reciente meta análisis ha demostrado la relación entre HGG, la supervivencia del paciente, los episodios de rechazo y el riesgo de infección (127).

En pacientes trasplantados renales se ha descrito una mayor incidencia de infecciones recurrentes del tracto respiratorio con posterior desarrollo de bronquiectasias en pacientes con HGG (262), o bajos niveles de IgG (263). Otro estudio de 92 pacientes relaciona la HGG pre trasplante con el desarrollo de infecciones, otorgándole un valor predictivo a la determinación basal (260).

Sin embargo, Augusto y col. realizaron un estudio en 318 pacientes donde la baja prevalencia de HGG severa (<400 mg /dL) no permitió concluir sobre el riesgo infeccioso asociado a post trasplantados renales (264); en otro estudio el mismo autor publica que niveles bajos de C3 en

pacientes con vasculitis renal en el momento del diagnóstico se asocia con una peor evolución a largo plazo (265).

II.HIPOTESIS

2. HIPÓTESIS

En 2014 se realizaron en el mundo un total de 118.127 trasplantes de órganos sólidos, lo que representa un 3% más que el año anterior, según datos del Registro Mundial de Trasplantes, que muestra como España mantiene un año más su liderazgo mundial, con 4.360 intervenciones.

De todos ellos 79.325 fueron de riñón, 6.270 de corazón, 4.834 de pulmón, según datos del registro que gestiona la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) desde hace nueve años en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). En los últimos 5 años, el número total de trasplantes en el mundo se ha incrementado en un 13,5% (2010-2014), con un ritmo de crecimiento medio anual del 2,7%.

Todo trasplante de órganos sólidos incluye una terapia inmunosupresora, medidas profilácticas y terapéuticas que altera el estado de inmunocompetencia del paciente, que podría ser monitorizado con parámetros inmunológicos, para identificar perfiles de susceptibilidad a complicaciones post trasplante como las infecciones. La identificación de factores inmunológicos de riesgo validados como biomarcadores predictivos de infección permitiría realizar una intervención oportuna y rápida para disminuir la morbilidad de los pacientes trasplantados. En base a estas consideraciones se plantearon las siguientes hipótesis

1. En el trasplante de corazón, pulmón y riñón el procedimiento quirúrgico y la terapia inmunosupresora genera alteraciones cualitativas y funcionales de la inmunidad humoral, la que se relaciona con inmunodeficiencia.
2. Evaluar el estado de inmunocompetencia pre y post trasplante puede ser útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas post trasplante.
3. La reconstitución de la HGG IgG en trasplante cardiaco puede asociarse a menor probabilidad de desarrollo de infecciones graves.

III.OBJETIVOS

3. OBJETIVOS GENERALES

1. Evaluar el estado de inmunocompetencia humoral en pacientes trasplantados de corazón, pulmón y riñón antes y después del trasplante.
2. Identificar marcadores inmunológicos de inmunidad humoral como factores de riesgo de desarrollo de infecciones en trasplantes de corazón, pulmón y riñón.
3. Evaluar el impacto de la reconstitución de HGG IgG en trasplantados cardíacos.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Cuantificar los niveles de los distintos parámetros de inmunidad humoral a diferentes tiempos, antes y después de los trasplantes cardíaco, pulmonar y renal.
2. Medir niveles pre y mantenimiento de anticuerpos anti polisacáridos de neumococos en pacientes trasplantados de corazón y pulmón.
3. Cuantificar el nivel basal y de mantenimiento de niveles post trasplante de CMV de pacientes trasplantados de corazón y pulmón.
4. Establecer asociación entre las distintas alteraciones cuantitativas de inmunidad humoral a diferentes tiempos y el desarrollo de eventos infecciosos post trasplantes cardíaco, pulmonar y renal.
5. Establecer correlación entre los distintos centros participantes y los biomarcadores más frecuentemente disponibles en la rutina (IgG, IgA, IgM C3 y C4) en pacientes trasplantados de corazón y pulmón
6. Demostrar que la administración de IGIV puede contribuir a reconstituir la HGG como factor de riesgo de infección.

IV MATERIAL Y METODOS

4. SUJETOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Gregorio Marañón (HUGMN) (Proyectos FIS 050839, FIS 081430, FIS 1101323, FIS 1501472) por lo que cumplen con todos los aspectos ético-legales y refrendados por los CEIC del resto de hospitales participantes que aprobaron su participación. El estudio cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (2013).

A todos los pacientes se les solicitó un consentimiento informado para participar en el estudio de manera que los datos obtenidos puedan ser publicados, siempre y cuando se garantice la confidencialidad de estos.

El proyecto se plantea como 3 estudios prospectivos multicéntricos observacionales para la determinación de inmunoproteínas como biomarcadores de la respuesta inmune y su asociación a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes trasplantados de corazón, pulmón y riñón.

También se incluyen datos de un ensayo clínico no comercial del FIS (08-293) como parte de la validación del rol de la HGG IgG en la predisposición al riesgo de infección y como su corrección podría impactar en la disminución de la tasa de infecciones graves.

4.1.1 ESTUDIO TRASPLANTE CARDIACO

Se evaluaron 170 pacientes sometidos a trasplante cardiaco con cardiopatías graves que entran en lista de espera para trasplante cardíaco, los cuales fueron sometidos a trasplante procedentes de distintos centros de trasplante cardíaco de España: incluyendo Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1), Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe, Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4), Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8).

En la Tabla N°2 se presentan características clínicas y demográficas de los pacientes trasplantados de corazón evaluados en este estudio multicéntrico.

Tabla N° 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en 8 centros españoles

Parámetro	Valores (%)
Receptor	
Edad, media, años (intervalo)	57.6 (19-73)
Sexo, hombre, porcentaje	76
Etiología de Trasplante	
Miocardopatía no isquémica, porcentaje	31
Miocardopatía isquémica, porcentaje	51
Valvular, porcentaje	6
retrasplante, porcentaje	2.2
NYHA III o superior, porcentaje	86.2
Asistencia circulatoria previa, porcentaje	20.1
Cirugía	
Trasplante urgente, porcentaje	25.7
Tiempo de isquemia, minutos, media (intervalo)	224.5 (69-360)
Tiempo de circulación extracorpórea, minutos, media(intervalo)	42.3 (65-320)
Tiempo de intubación, horas, media (intervalo)	40.92 (1-576)
Días en unidad de cuidados intensivos, días, media (intervalo)	10.10 (1-56)
Donante	
Edad, media (intervalo)	41.3 (15-62)
Sexo, hombre, porcentaje	56
Inmunosupresión	
Inducción con basiliximab, daclizumab o ATGAM, porcentaje	86.5
Mantenimiento tacrolimus, porcentaje	62.9
Mantenimiento ciclosporina, porcentaje	31.8
Profilaxis de infección	
Cefalosporina pre-trasplante, porcentaje	78,2
Trimetoprim-sulfametoxazol 6 meses	72.4
Anti-CMV (Ganciclovir o Valganciclovir)	68,2

Número y frecuencias calculadas según información disponible en los cuestionarios recibidos.

La edad media de los pacientes trasplantados cardiacos es de 57,6 años con un rango que va entre los 19 y 73 años, siendo un 76 % de los pacientes hombres.

La etiología más frecuente que lleva al trasplante es la miocardopatía isquémica. De acuerdo con la clasificación de la NYHA (New York Heart Association) un 86,2 % se encontraba en categoría de insuficiencia cardíaca III o superior, lo que implica una condición de limitada actividad física, el enfermo está bien en reposo, pero ante actividades menores, síntomas como disnea, cansancio o palpitaciones aparecen.

La terapia de inducción se aplicó a 147 pacientes (anticuerpos monoclonales anti CD25, n=146; antitímoglobulina humana, n=1).

La frecuencia de terapia de inducción entre los diferentes centros participantes fue bastante similar. Con respecto a la terapia de mantenimiento de inmunosupresión 31,8% recibieron ciclosporina y recibieron tacrolimus un 62,9%. En este caso si se observaron diferencias entre los centros. La frecuencia de administración de la ciclosporina varió entre un 15 a un 100% y de tacrolimus de un 25 a un 100%. El MMF fue administrado a 164 pacientes (96,5%) con pocas diferencias de frecuencia (con un rango que varía entre 86 a 100%) Durante el tiempo de seguimiento ninguno de los pacientes utilizó everolimus o rapamicina.

La terapia antimicrobiana profiláctica incluía cefalosporina pretrasplante en 133 pacientes (78,2%), quinolonas durante el primer mes en 75 pacientes (44,1%) y SXT durante los 6 meses de seguimiento en 123 pacientes (72,4%). Para la profilaxis anti CMV 69 pacientes (40,6%) recibieron valganciclovir y 30 (17,6%) recibieron ganciclovir, mientras que 47 (27,6%) no recibieron terapia profiláctica anti CMV, existiendo diferencias entre los centros participantes.

La frecuencia de administración de valganciclovir es muy variable de un de 4 a 100% y de ganciclovir de 0 a 100%. La profilaxis antifúngica con nistatina fue indicada en 147 pacientes (86,5%).

Respecto a las características del donante un 56% fue de sexo masculino con una media de edad de 41,3 años y un intervalo entre los 15 y 62 años. En el receptor un 76 % fue de sexo masculino con una edad promedio de 57,6% con un intervalo entre los 19 y 73 años.

4.1.2 ESTUDIO TRASPLANTE PULMONAR

Para trasplante pulmonar se evaluaron 123 candidatos a trasplante pulmonar, de los cuales 82 fueron sometidos a trasplante pulmonar entre enero de 2009 y junio de 2011 procedentes de diversos centros de trasplante pulmonar de España y que incluían Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°1), Hospital del Valle de Hebrón, Barcelona (Centro N°2), Hospital Universitario la Fe de Valencia, (Centro N°3), Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (Centro N°4) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Centro N°5).

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes que presentaban inmunodeficiencia primaria conocida previa al trasplante o que hubieran recibido IGIV como tratamiento profiláctico antes del trasplante. Se obtuvieron muestras de punto basal cuando el paciente entró en lista de espera de trasplante, o en el periodo inmediato previo al trasplante, (tiempo 0), a los 7 días post trasplante (tiempo 7) y a los 30 días post trasplante (tiempo 30) El periodo de seguimiento del estudio fue de 6 meses.

En la Tabla N° 3 se presentan características clínicas y demográficas de los pacientes trasplantados de pulmón evaluados en este estudio multicéntrico.

En el caso de trasplante pulmonar, en esta tesis se analiza la asociación entre alteraciones inmunológicas y el desarrollo de complicaciones infecciosas específicas que se detallan en otra sección. La parte de cinética de biomarcadores formó parte de otro trabajo.

Tabla N° 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en 5 centros españoles.

Variable	Valores
Receptor	
Edad, media, años (intervalo)	53.4 (20-69)
Sexo, hombre, porcentaje	74.4
Etiología de Trasplante	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, porcentaje	37.8
Fibrosis pulmonar idiopática, porcentaje	26.8
Fibrosis quística, porcentaje	13.4
Déficit de alfa-1-antitripsina, porcentaje	6.1
Cirugía	
Trasplante urgente, porcentaje	9.8
Duración del trasplante, horas (intervalo)	8.5 (3-65)
Tiempo de isquemia arterial, minutos, media (intervalo)	1.02 (1-2)
Tiempo de intubación, días, media (intervalo)	13 (1-90)
Días en unidad de cuidados intensivos, días, media (intervalo)	29.4 (3-222)
Trasplante bilateral, porcentaje	67.1
Lesión de preservación, porcentaje	9.8
Dehiscencia de sutura, porcentaje	4.9
Complicación hemorrágica, porcentaje	9.8
Re intervención, porcentaje	4.9
Fallo primario de injerto, porcentaje	17.1
Donante	
Edad, media (intervalo)	46.6 (17-68)
Sexo, hombre, porcentaje	67.1
Inmunosupresión	
Inducción con Basiliximab	69.5
Mantenimiento Tacrolimus, porcentaje	90.2
Mantenimiento ciclosporina, porcentaje	9.8
Profilaxis de infección	
Antifúngica, porcentaje	67
Anti-CMV (Ganciclovir o Valganciclovir), porcentaje	100
Receptor seronegativo para CMV, porcentaje	13.4
Seguimiento post trasplante	
Rechazo agudo tratado, porcentaje	36.6
Infección bacteriana tratada, porcentaje	35.4
Infección por citomegalovirus, porcentaje	9.8
Infección fúngica, porcentaje	10.9
Infección recurrente, porcentaje	10.9
Neumonía, porcentaje	29.3
Fallecimiento, porcentaje	26.8

La edad media de los pacientes trasplantados de pulmón fue de 53,4 años con un intervalo entre los 20 y 69 años siendo un 74,4 % de los pacientes de sexo masculino. La etiología de trasplante más frecuente fue enfermedad pulmonar obstructiva crónica 37,8%, seguida de fibrosis pulmonar idiopática 26,8% y fibrosis quística 13,4%.

Un 67,1 % de los trasplantes de pulmón fue bilateral, un 9,8% tuvo complicaciones hemorrágicas durante la cirugía y un 17,1 % fallo primario de injerto.

Respecto de la inmunosupresión un 69,5% fue tratado con basiliximab, la terapia de mantenimiento se realizó con tacrolimus en un 90,2 %, mientras que solo un 9,8 % utilizó ciclosporina.

La profilaxis antifúngica se realizó con anfotericina B liposomal en un 67%. Todos los pacientes recibieron profilaxis anti CMV con ganciclovir o valganciclovir, solo un 13,4% de los receptores es seronegativo para CMV.

Del total de pacientes trasplantados 30 (36,6 %) presentó rechazo agudo.

Fallecen 22 (26,8%) pacientes post trasplantes.

4.1.3 ESTUDIO TRASPLANTE RENAL

Para trasplante renal se incluyeron 264 candidatos los cuales fueron sometidos a trasplante renal entre enero de 2013 y junio de 2016 procedentes de diversos centros donde se realiza trasplante renal y que incluían Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Centro N° 2) Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (Centro N° 3), Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (Centro N° 4) y Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (Centro N°5). A la fecha de redacción de la tesis se dispuso de información preliminar de 2 centros para el análisis de posibles factores de riesgo de infección, al tratarse de un estudio aun no cerrado.

Obtención de muestras sanguíneas

Las muestras de suero utilizadas en este estudio se obtuvieron al mismo tiempo que las extraídas por protocolo clínico, evitando extracciones fuera del protocolo, tal como lo contempla el consentimiento informado.

Se extrajo sangre periférica en un tubo seco sin anticoagulante de 4 ml. Los cuales fueron centrifugados para obtener y separar el suero, luego se guardó dos alícuotas de 400 microlitros cada una a -20 o -70 °C. Todos los centros participantes enviaron muestras de suero al Centro coordinador, el Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid, donde fueron medidos todos los parámetros inmunológicos incluidos en esta tesis.

El laboratorio de inmunología donde fueron realizadas las determinaciones está acreditado por norma 15189 de ENAC, la cual se encarga de auditar todos los procesos de la fase pre y post analítica y la calidad del dato analítico.

En algunos centros participantes, los parámetros séricos inmunológicos se determinaron en los respectivos laboratorios de inmunología de rutina hospitalaria incluyendo determinación de inmunoglobulina IgG, IgA, IgM y factores de complementos C3 y C4.

En el laboratorio del HGUGM se realizó una determinación de las pruebas mencionadas para un estudio de correlación y evaluar la reproductibilidad de IgG y C3.

La correlación entre los niveles de biomarcadores evaluados entre el centro coordinador y los centros colaboradores fue evaluada usando el coeficiente de correlación de Pearson.

Además, se procesaron los test de ELISA cuantitativos para anticuerpos específicos anti-polisacárido de neumococo (anti-PN IgG, IgA, IgM) anti-citomegalovirus (anti CMV IgG).

4.2 TÉCNICAS DE LABORATORIO UTILIZADAS

4.2.1 Nefelometría

Se utilizó esta técnica para el estudio de los siguientes parámetros: IgG, IgA, IgM, C3 y C4. La nefelometría es un procedimiento analítico que se basa en la dispersión de la radiación que atraviesan las partículas de materia (analitos). Cuando la luz atraviesa un medio transparente en el que existe una suspensión de partículas sólidas, se dispersa en todas las direcciones y como consecuencia se observa turbidez. La dispersión no supone la pérdida neta de potencia radiante, solo es afectada la dirección de la propagación, porque la intensidad de la radiación es la misma en cualquier ángulo. La intensidad depende de: el número de partículas suspendidas, su tamaño, su forma, los índices refractarios de la partícula y del medio dispersante y la longitud de onda de la radiación dispersada. En el procedimiento generalmente se considera 3 factores:

- Concentración: A mayor número de partículas mayor es la dispersión
- Tamaño de la partícula: Factores como el pH, velocidad y orden de la mezcla, concentración de los reactivos, duración del estado de reposo y la fuerza iónica.
- Longitud de onda: Generalmente las muestras se iluminan con luz blanca, pero si están coloreadas, se debe escoger una porción del espectro electromagnético en la que la absorción del medio se reduzca al mínimo.

4.2.2 ELISA

4.2.2.1 ELISA cuantitativo anti- CMV

Se realizó un ensayo inmunoenzimático indirecto para el reconocimiento cualitativo y la determinación cuantitativa de los anticuerpos IgG contra el citomegalovirus en suero de pacientes y controles (*Enzygnost- CMV-IgG; Dade Behring, Marburg. Alemania*).

Para ello se utilizaron placas de micro titulación de 96 pocillos recubiertas con antígenos inactivados derivados de fibroblastos humanos infectados con CMV. Las muestras de suero, así como la solución de referencia anti CMV P/N, fueron prediluidas en proporción 1:20 con tampón para muestras coloreado (Tris/HCL 0,3 M, 0,1% Tween 20). En cada uno de los pocillos

se añadieron 200 µl de tampón para muestras sin colorear y 20 µl de muestra prediluída final de suero de 1:200. La placa se incubó durante 1 hora a 37°C. Concluida la incubación se efectuó cuatro lavados con solución de lavado y se añadió 100 µl de conjugado anti –IgG humana-peroxidasa, prediluída 1:50 en tampón microbiológico para conjugado, incubando en iguales condiciones.

Antes de la adición del sustrato las placas fueron lavadas 4 veces y finalmente se agregó a cada pocillo 100 µl de cromógeno TMB diluido 1:10 en tampón sustrato (kit de reactivos). Inmediatamente después de finalizar la distribución del sustrato, se incubó 30 minutos en oscuridad y temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 100 µl de solución de parada (H₂SO₄ 25N) y la absorbancia se leyó en un espectrofotómetro SEAC Sirio S (RADIM) a una longitud de onda de 450 nm.

Se utilizó como control positivo la solución de referencia anti –CMV p/N como control negativo pocillos que no fueron recubiertos con antígenos CMV. Para la valoración cualitativa se utilizaron los siguientes criterios:

- Anti –CMV /IgG negativo: delta de absorbancia (dA) < 0100
- Anti –CMV /IgG positivo: delta de absorbancia (dA) > 0200

Donde dA es la diferencia de señal antígeno CMV positivo menos la señal obtenida de la misma muestra con el control negativo. Las muestras que presentaron una actividad de anticuerpo IgG positiva se valoraron cuantitativamente con ayuda del método α (calculo en hoja Excel proporcionada por el fabricante) siguiendo la fórmula:

$\text{Log } 10 \text{ valor cuantitativo (título)} = \alpha \times \text{dA}^{\text{BETA}}$ donde las constantes alfa y beta dependen del lote de reactivos y vienen dadas por la cada comercial.

Al no existir valores normales como datos de referencia, los títulos de anticuerpos se analizaron en la cinética longitudinal de cada paciente y en comparación con controles en análisis transversal.

4.2.2.2 ELISA cuantitativo anti polisacárido de neumococo (Anti –PN)

Isotipos IgG, IgA, IgM

Se utilizaron placas de ELISA comercializadas para el isotipo IgG (*Binding Site – Birmingham*). En la placa hay antígeno de los 23 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* coincidentes con los antígenos incluidos en las vacunas de polisacárido de neumococo que se administraron a los pacientes durante el periodo pre trasplante, generalmente antes de la realización del estudio inmunológico.

Los isotipos IgG e IgA se testaron mediante modificación de la técnica de ELISA. El laboratorio que coordinó el trabajo central en el HGUGM recibió placas no comercializadas para la realización de este estudio como parte del proyecto FIS 081430 y FIS 1101323. Actualmente estas placas ya se encuentran comercializadas.

4.2.3 Modificación a la técnica cuantitativa de anti polisacárido de neumococo (Anti – PN)

El diagnóstico de inmunodeficiencias primarias incluye la evaluación de la capacidad para producir anticuerpos IgG específicos contra el polisacárido pneumocócico (anti-PN) después de la inmunización con una vacuna anti neumocócica (respuestas independientes del timo). Los niveles de anti-PN en individuos normales después de la vacunación, a menudo, están por encima del rango superior de las pruebas comerciales analíticas, lo que limita el uso de este ensayo para evaluar las respuestas por encima de este corte. Por ello decidimos validar un ensayo ELISA comercial modificado para la cuantificación de anticuerpos anti-PN, con el fin de aumentar el rango analítico.

Se prepararon diluciones en serie de sueros de 4 individuos con niveles de anti-PN entre 1-26 mg / dl y 3 individuos con niveles de anti-PN superiores a 27 mg / dl. Las muestras se procesaron por cuadruplicado y se evaluaron la linealidad, reproducibilidad y precisión, luego se realizó estudio comparativo en 12 sujetos control de los niveles y relaciones post / pre-vacunación, utilizando procedimientos estándar (netos) y modificados (muestras diluidas 1:10).

El procedimiento modificado para la cuantificación de anti-PN mostró buena linealidad: $R^2 > 0,99$, en un rango analítico de 3 mg / dl a 540 mg / dl. La imprecisión analítica, medida como porcentaje de la Variación de Coeficiente, fue $<15\%$ para todas las concentraciones ensayadas. El procedimiento modificado mostró relaciones de respuesta post / pre-vacunación entre 1.83-44.00 (media: 15.14 ± 1.3), con aumentos de 224 ± 19 a 1776 ± 83 mg / dL (prueba de Wilcoxon: $p = 0.0005$), mientras que, con el procedimiento estándar, las relaciones no eran valiosas. Nuestro laboratorio ha desarrollado una variante de un ensayo comercial para evaluar los niveles de anti-PN utilizando muestras pre-diluidas. El procedimiento modificado permite evaluar la respuesta específica a la vacunación con antígenos pneumocócicos, con un rango analítico extendido entre 3 y 540 mg / dl.

4.3 TIEMPO DE RECOGIDA DE LAS MUESTRAS

Las muestras fueron recogidas a tres tiempos diferentes para cada caso de trasplante de órgano sólido.

- Pre trasplante: (T0) definido como el momento de inclusión de los pacientes en lista de espera o en el protocolo pre-trasplante si es trasplante urgente.
- Post trasplante: se tomaron muestras los días 7 y 30 post trasplante, conjuntamente se revisaron las fichas clínicas correspondientes a estos días.

4.4 DEFINICIÓN DE EVENTO INFECCIOSO

Trasplante Cardíaco Esta tesis doctoral relaciona evento infeccioso grave con búsqueda de marcadores predictivos de infección. Por ello definimos evento infeccioso como toda infección grave, ocurrida durante los primeros seis meses post-trasplante, que requiere la administración de tratamiento antimicrobiano por vía endovenosa. Cada paciente que haya tenido al menos un evento de este tipo se describirá como paciente que haya tenido una infección grave.

No se incluyeron infecciones asociadas a catéter intravenoso ni infecciones de herida quirúrgica superficial como evento de infección.

Trasplante Pulmonar En esta tesis se analizó la asociación entre las alteraciones inmunológicas y la presencia de infecciones bacterianas que precisaron terapia antimicrobiana endovenosa, enfermedad CMV e infección fúngica.

Trasplante Renal: En esta tesis se hizo un análisis preliminar de asociación entre alteraciones inmunológicas y el desarrollo de enfermedad CMV.

4.5 RECOGIDA DE INFORMACIÓN CLÍNICA

Se recogieron variables clínicas del periodo pre y post trasplante, variando el tiempo dependiendo del trasplante. Se utilizó un cuestionario de recogida prospectiva de datos, los cuales fueron enviados a todos los centros participantes del estudio multicéntrico. Una vez cumplimentados los cuestionarios fueron regresados al centro coordinador del HGUGM donde los datos de toda la información clínica y los datos inmunológicos fueron ingresados a una base de datos protegida, utilizando el programa Excel.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para comprobar la bondad de ajuste a la normalidad de cada una de las variables analizadas se utilizó el test de Kolmogórov-Smirnov.

Las diferencias entre los valores basales pre trasplante y en cada punto de recogida post trasplante se analizaron con prueba ANOVA (análisis de varianza, con corrección de Bonferroni para establecer diferencias entre los grupos) o mediante el test de Kruskal-Wallis según procedía. La estimación de la asociación entre marcadores inmunológicos y la aparición de episodios infecciosos o de rechazo se realizó mediante comparación de medias utilizando la prueba T de Student o el test de U de Mann –Whitney de dos colas según procedía. La comparación de variables categóricas se realizó mediante el test CHI- X2 con dos colas.

Se realizaron análisis de Kaplan Meier para calcular la probabilidad acumulada de infección severa post trasplante según los biomarcadores analizados.

Se realizaron modelos de regresión logística univariados para las variables que mostraron diferencias con significación estadística $p < 0,1$ en las pruebas de comparación de medias y

proporciones entre los grupos que presentaron o no presentaron infecciones o rechazos. Se realizaron análisis de regresión logística multivariable incluyendo aquellas variables con valor de $p < 0,1$ en los modelos univariados. Se tuvo en cuenta que no se incluyesen a la vez variables que presentaron correlaciones significativas.

Para la definición de las anormalidades de las variables inmunológicas se utilizaron puntos de corte de normalidad utilizados el laboratorio clínico para IgG, IgA, IgM, C3 y C4 y análisis de curvas de ROC para definir los mejores puntos de corte cuando los rangos normales no estaban disponibles.

Se analizaron las variables relacionadas con el paciente como variables de ajuste (demográficas, intra operatorias y del período post trasplante) para identificar factores inmunológicos independientes de riesgo de infección severa en general y de infección por CMV o infección bacteriana en forma específica, utilizando un análisis de regresión logística multivariante. La odds ratio (OR) fue utilizada para medir el riesgo relativo, considerando valores de $p < 0,05$ como significativo.

Las variables se estratificaron para determinar cuál de los factores estudiados presentaba mayor asociación con infección severa.

En el estudio multicéntrico de trasplante cardiaco se creó un sistema de puntuación o escala donde la OR fue utilizada para determinar el número de puntos asignados para cada factor de riesgo inmunológico individual con una alta especificidad (80%).

La correlación de variables se realizó con test de Pearson o Spearman según corresponda.

Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa informático SPSS versión 22 para Windows (*Statistical Package for Social Sciences Inc, Chicago, Illinois, USA*).

Los gráficos de las cinéticas fueron realizados con el programa Graph-pad prisma versión 7 y los de análisis de infecciones con el programa SPSS.

4.7 RECLUTAMIENTO DE PACIENTES POST TRASPLANTADOS DE CORAZÓN CON HGG PARA EL ENSAYO CLÍNICO

Se incluyeron datos de un ensayo clínico de un solo centro, de una sola cohorte de fase II para determinar la eficacia y la seguridad de la IGIV para la prevención de infecciones en pacientes con HGG post trasplante de corazón, esto debido a que el tratamiento con inmunoglobulina IV (IGIV) puede reconstituir los niveles de IgG y los títulos específicos de anticuerpos antimicrobianos, lo que podría conducir potencialmente a una disminución de la prevalencia de infecciones graves en receptores cardíacos con HGG.

Se reclutaron pacientes receptores de corazón de adultos en el Departamento de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. El protocolo incluyó una fase previa al tamizaje durante el período pre trasplante. Los criterios de inclusión y exclusión fueron evaluados preliminarmente en cada visita. Cuarenta y cuatro pacientes fueron pre-evaluados, basados en los siguientes criterios: edad ≥ 18 años y ≤ 70 años y estar en lista de espera para trasplante cardíaco. Los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito durante el pre-screening para participar en este estudio.

Los pacientes que requirieron trasplante de emergencia podrían dar su consentimiento informado por escrito antes del final de la primera semana después del trasplante. Se excluyeron pacientes con deficiencia selectiva de IgA, otras deficiencias de anticuerpos primarios, infecciones oportunistas durante los 6 meses previos al reclutamiento (incluyendo infección por CMV e infecciones micóticas sistémicas), IGIV antes del reclutamiento, contraindicación de IGIV (hipersensibilidad conocida a IGIV), embarazo o evento tromboembólico durante los 6 meses anteriores al reclutamiento. En la fase preliminar, se seleccionaron 24 pacientes (que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión), que fueron incluidos en el grupo de tratamiento potencial. Estos pacientes aceptaron el seguimiento durante el período de estudio del ensayo clínico. Durante el período posterior al trasplante, todos los pacientes entraron en una fase de detección de presencia de HGG moderada (niveles de IgG < 500 mg / dl por nefelometría) en cualquiera de los tiempos de evaluación predefinidos (7, 15, 30, 60 y 90 días post trasplante). En esta fase del ensayo clínico, se detectó HGG en 12 pacientes del grupo de tratamiento potencial y en 13 pacientes de los pacientes no seleccionados que aceptaron el seguimiento (pacientes con HGG sin IGIV). Once

pacientes del grupo de tratamiento potencial no desarrollaron HGG, como se observa en la figura N°25.

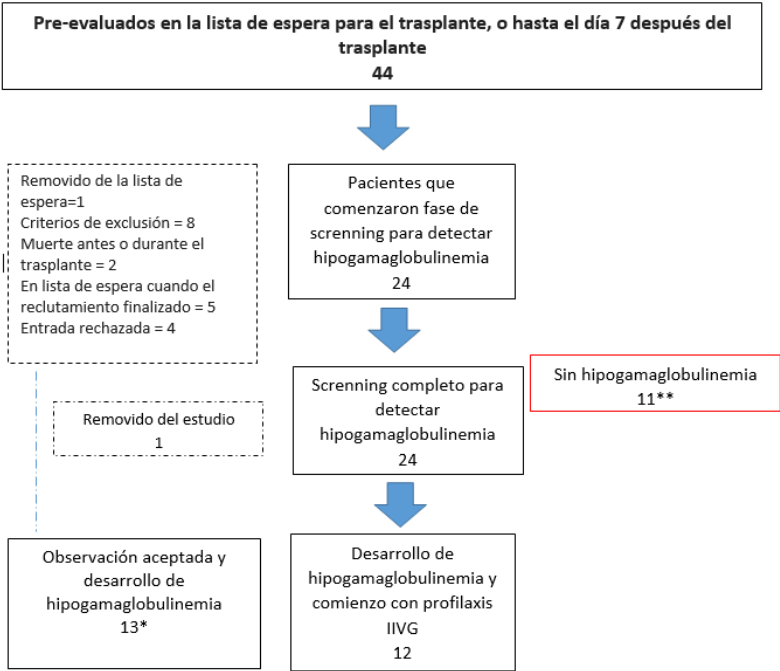


Figura N° 25. Esquema de selección de pacientes trasplantados cardiacos que desarrollaron HGG e ingresaron a ensayo clínico. *Pacientes con HGG sin IGIV ** Pacientes sin HGG

IGIV profiláctico se dio a los 12 pacientes del grupo de tratamiento potencial. El primer paciente se incluyó en febrero de 2011 y el último en abril de 2014. La última visita al protocolo del ensayo fue el 13 de octubre de 2014. Se administró terapia inmunosupresora de inducción con basiliximab (n = 11) o ATGAM (n = 1) en combinación con MMF y metilprednisolona en el período inmediato de pre trasplante. La inmunosupresión de mantenimiento incluyó MMF, prednisona y tacrolimus en todos los casos. Se inició el mantenimiento diario de los esteroides al día 2 después del trasplante con metilprednisolona (intravenosa) o prednisona por vía oral comenzando con una dosis de 1 mg / kg y disminuyendo hasta una dosis de 10 mg al día al mes después del trasplante. La prednisona a dosis de 10 mg por día se mantuvo, al menos, hasta los 6 meses. La profilaxis antimicrobiana de todos los pacientes incluyó cefazolina el primer día después del trasplante, trimetoprim-sulfametoxazol oral dos veces al día dos veces por semana durante el primer año y norfloxacin oral dos veces al día durante el primer mes. Itraconazol se indicó en pacientes con factores de riesgo de aspergilosis invasiva. Se administró profilaxis universal con Ganciclovir intravenosa o Valganciclovir oral a todos los receptores seropositivos. La prueba de antigenemia de CMV se realizó semanalmente de 2 a 4 semanas después del trasplante. La inmunización preoperatoria incluyó la vacuna anti pneumocócica y la vacuna anti hepatitis B. Ningún paciente recibió vacunación anti pneumocócica adicional después del trasplante. Los episodios de rechazo fueron diagnosticados con base en biopsias endomiocárdicas y se incluyeron solo los episodios de rechazo tratados. El fármaco del estudio fue un producto IGIV no específico al 5% administrado a 2 dosis fijas de 200 mg / kg (visitas al día 0 y día 15 ± 3 días), seguido de hasta 5 dosis adicionales de 300 mg / kg (visitas 2-6 a los días 30, 60, 90, 120 y 150 ± 5 días) si los niveles de IgG fueron <750 mg / dl en la visita anterior.

La duración total del ensayo clínico de las visitas 0-7 fue de aproximadamente 6 meses (rango, 137-193 días). Los objetivos de este protocolo fueron detectar HGG temprano y mantener niveles normales de IgG (de acuerdo con los criterios de nuestro laboratorio de inmunología: IgG > 750 mg / dl).

4.7.1 Pacientes con y sin desarrollo de HGG

En pacientes con HGG IgG para evaluar preliminarmente el impacto potencial de la IGIV en una infección grave, comparamos nuestros datos con los de los 13 receptores de corazón que desarrollaron HGG pero que no fueron incluidos en el ensayo clínico. Las razones para la exclusión fueron no firmar el consentimiento informado por escrito (n = 2), la no adherencia al protocolo (n = 1), incumplimiento criterio de rango de edad del protocolo (n = 3), evento trombótico previo (n = 1), uso previo de IGIV (n = 2) y no haber recibido un trasplante dentro del periodo de desarrollo del estudio (n = 4). Los pacientes que declinaron participar en el ensayo clínico y los pacientes con criterios de exclusión acordaron permanecer bajo observación. Estos últimos 4 pacientes dieron su consentimiento por escrito como participantes potenciales en el ensayo clínico durante la fase previa al cribado y aceptaron el seguimiento cuando el período de reclutamiento fue cerrado. Ninguno de estos pacientes tuvo infecciones oportunistas antes de la detección de HGG. Ninguna de estas variables se identificó previamente como factores de riesgo independientes para el desarrollo de infección grave en nuestro centro. La información del paciente registrado incluía datos demográficos, estado basal, terapia concomitante y curso clínico. A pesar del sesgo de selección, estos pacientes eran similares a la población tratada con IGIV y fueron tratados en un entorno similar, excepto con respecto al fármaco del estudio. Las observaciones aplicadas en los pacientes con HGG sin IGIV hasta el diagnóstico de la medida de resultado primaria siguieron una metodología similar a la utilizada para los pacientes del estudio. El protocolo de inmunosupresión no se modificó en los pacientes que desarrollaron HGG.

De los pacientes preseleccionados, se evaluó un segundo grupo de 11 pacientes sin HGG durante la fase de selección. Dado que la medida de resultado primaria fue objetiva, pudimos realizar una comparación de pacientes tratados con IGIV con HGG no IGIV y con pacientes no HGG, de acuerdo con la figura N° 25.

4.7.2 Técnicas de laboratorio utilizadas ensayo clínico para pacientes post trasplantados de corazón con HGG.

Los niveles de anticuerpos específicos se midieron usando ELISAS comerciales para anticuerpos anti –PN de isotipos IgG, IgG anti CMV Enzygnost, Siemens, Marburg, Alemania), tal como se describe en el punto 4.3.2.2. IgG anti-varicela zoster e IgG anti H. influenza (todos de Binding Site, Birmingham, RU), e IgG anti-HBs (Abbott, Sligo, Irlanda),

Se evaluaron anticuerpos específicos en las visitas 0, 1, 2 y 7.

El protocolo de este ensayo clínico fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y la Agencia Española de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Este estudio fue registrado en el registro de ensayos clínicos de la Agencia Europea de Medicamentos antes del inicio de la inscripción (EudraCT 2009-011165-85).

4.7.3 Análisis estadístico para ensayo clínico para pacientes post trasplantados de corazón con HGG

La media y la desviación estándar se informaron para las variables continuas de distribución normal. Las variables continuas no normalmente distribuidas se describieron como la mediana y el rango. Se aplicó un análisis de varianza unidireccional seguido de una prueba post hoc (diferencia menos significativa) para determinar las diferencias entre los 3 grupos. La prueba de Mann-Whitney se utilizó para comparar variables continuas que no se distribuían normalmente. Las proporciones se compararon mediante la prueba del chi-cuadrado. Para la comparación de los resultados observados en los pacientes incluidos en el ensayo clínico (HGG tratados con IGIV) con pacientes HGG sin tratamiento con IGIV y con pacientes sin HGG, se estimó que se necesitaba un mínimo de 10 pacientes por grupo con el fin de detectar una reducción en la prevalencia de infección grave durante 6 meses con un 80% de potencia a un nivel de significancia de 0,05. Esta estimación del tamaño de efecto fue similar a la diferencia de prevalencia de infección entre los pacientes con niveles de IgG <500 mg / dl (el 74% desarrolló infecciones severas: proporción de infección a los 6 meses asumida en pacientes hipogammaglobulinémicos que no recibieron IGIV) y sin HGG (26% desarrollaron infecciones severas : Proporción de infección a los 6 meses asumida en pacientes

hipogammaglobulinémicos tratados con IGIV) en la cohorte de receptores cardíacos en nuestro centro evaluados antes del ensayo clínico. El cálculo del tamaño muestral se estimó utilizando Epidat versión 4.0 ([http:// dxsp. sergas. es](http://dxsp.sergas.es)). El análisis de Kaplan-Meier se usó para determinar la probabilidad de ausencia de infecciones graves después de la detección de HGG o los valores de IgG más bajos en pacientes sin HGG. El tamaño del efecto se expresó como la razón de riesgo (HR) en un modelo de regresión de Cox, con una probabilidad de intervalo de confianza (IC) establecida en el 95%. Para mitigar el sesgo y la confusión, se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox. Se consideraron significativos los valores p de dos colas $<0,05$. Los análisis se realizaron con SPSS versión 22.

V. RESULTADOS

5. DATOS CUANTITATIVOS GLOBALES Y POR CENTRO DE LAS VARIABLES INMUNOLÓGICAS PARA TRASPLANTE DE CORAZÓN

Se presentan los datos cuantitativos de los distintos biomarcadores evaluados globales para trasplante cardíaco de los 8 centros (Tabla N° 4 a 6); en la figura N° 26 se observan los centros participantes del estudio multicéntrico para trasplante de corazón.

Se exhiben por separado los valores obtenidos en el estudio pre trasplante y en los dos estudios de seguimiento post trasplante del día 7 y 30 para cada centro participante. Pre trasplante (Tabla N° 7 a 14) post trasplante a día 7 (Tabla N° 15 a 20); y 30 días post trasplante (Tabla N° 21 a 28). El análisis para establecer la normalidad de las variables se presenta en la Tabla N° 29., como se puede ver los parámetros con distribución normal fueron C3 y C4. Los parámetros para anti PN IgG, IgA, IgM no tuvieron distribución normal, esta información se tuvo en cuenta para análisis estadísticos posteriores. En las tablas 30 a 32 se presentan la correlación de los marcadores.

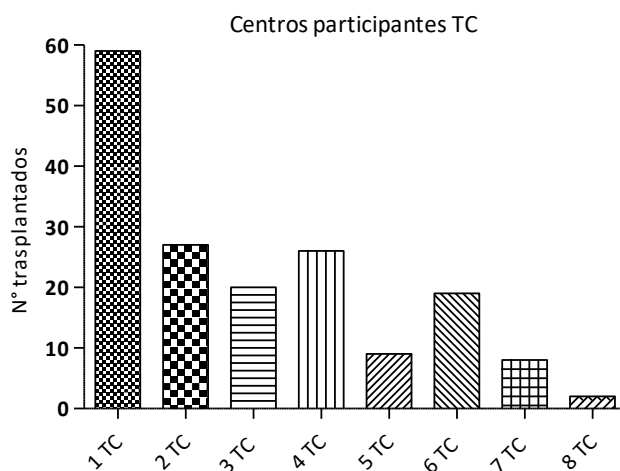


Figura N° 26. Centros hospitalarios participantes para trasplante cardíaco

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid,(Centro N°1) Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe, Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4), Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5),Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona(Centro N°8)

Tabla N° 4. Parámetros inmunológicos del estudio pre trasplante cardiaco en 8 centros españoles

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1087,4	280,9	113,4	136,6	26,1	29,6	14,5	17,1	22006,9
Mediana		1060,0	272,0	101,5	128,0	24,0	8,5	7,9	8,5	13862,5
Desv.típica.		409,6	140,1	66,3	37,3	9,6	64,8	23,5	30,2	28513,9
Mínimo		176,0	26,3	13,8	52,8	11,1	1,0	,20	,32	13
Máximo		3000,0	783,0	359,0	257,0	67,9	528,0	135,0	248,0	177643
Percentil	5	494,4	87,1	30,5	78,2	13,4	1,0	,87	1,6	31,0
	95	1809,0	549,4	257,7	200,0	43,0	130,2	48,8	43,4	88163,2

Tabla N° 5. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco post trasplante a día 7 en 8 centros españoles

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	AntiPN IgM	Anti CMV IgG
Media		653,9	184,	90,7	116,6	22,9	21,8	9,3	9,7	22317,5
Mediana		626,0	162,5	71,0	110,0	21,3	8,9	6,0	6,7	13845,0
Desv.típ.		213,2	93,7	98,4	52,7	9,9	36,6	8,7	8,4	25877,8
Mínimo		183,0	14,5	25,6	26,8	2,8	1,0	,10	1,7	38,0
Máximo		1350,0	556,0	887,0	468,0	53,6	241,0	38,5	45,5	120268,0
Percentil	5	322,35	67,1	28,0	58,9	11,1	1,6	,90	1,8	286,1
	95	1038,	373,3	198,2	183,4	43,0	113,4	30,8	26,0	94701,7

Tabla N° 6. Parámetros inmunológicos del estudio cardíaco post trasplante a día 30 en 8 centros españoles

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		683,5	172,0	88,4	139,2	27,7	23,9	14,1	12,9	17037,5
Mediana		659,0	165,0	71,8	136,5	25,6	6,7	5,5	8,28	8610,0
Desv.típ.		231,0	89,7	54,7	45,7	9,8	45,6	31,1	17,6	25696,7
Mínimo		111,0	10,3	9,4	44,6	4,3	,9	,10	,69	10,0
Máximo		1360,0	523,0	265,0	445,0	59,9	243,0	210,1	122,0	186391,0
Percentil	5	330,4	48,5	27,1	65,7	15,3	1,1	1,2	1,4	47,4
	95	1124,5	333,8	222,7	208,9	47,5	127,0	60,3	34,1	58212,4

IgG=Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti –PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 7. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 1
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		967,2	281,7	103,4	119,5	22,4	12,8	16,0	10,1	22872,5
Mediana		931,5	293,0	94,1	116,0	20,1	7,30	15,5	9,8	21982,5
Desv típ.		410,55	131,8	64,5	36,4	9,7	17,4	10,3	8,5	14828,6
Mínimo		334,0	64,9	19,6	52,8	11,3	1,3	2,9	1,6	101
Máximo		2160,0	547,0	292,0	257,0	67,9	115,5	34,0	24,7	64684
Percentil	5	408,3	86,8	28,8	62,2	11,5	1,3	2,9	1,6	616,70
	95	1983,0	509,2	260,6	175,1	37,3	27,0	34,0	24,7	57153,2

Tabla N° 8. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 2
Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1176,9	308,9	110,4	142,0	25,0	29,6	13,3	15,7	14686,0
Mediana		1075,0	299,0	113,5	135,0	24,0	14,2	8,8	7,7	12797,0
Desv.típ.		401,3	187,0	55,2	39,3	7,1	45,1	13,6	25,3	10439,2
Mínimo		554,0	95,9	27,6	77,3	14,4	1,9	,30	1,88	13
Máximo		2360,0	783,0	244,0	230,0	43,1	192,0	49,0	135,0	41528
Percentiles	5	578,8	99,2	30,3	82,1	14,4	2,0	,54	2,3	16,3
	95	2153,5	750,3	228,2	227,9	42,6	174,5	48,8	96,1	41002,1

Tabla N° 9. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 3
Hospital Universitario La Fe de Valencia

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1191,7	283,1	133,0	152,7	28,3	71,9	23,6	23,3	13678,4
Mediana		1170,0	296,0	116,0	153,0	27,7	11,9	5,7	16,3	14316,0
Desv.típ.		309,1	92,0	71,6	31,3	9,9	139,1	40,8	28,8	13631,4
Mínimo		712,0	98,3	29,3	99,9	11,1	1,0	1,94	2,50	16
Máximo		2130,0	447,0	297,0	222,0	48,3	528,0	135,0	135,0	41609
Percentil	5	721,0	100,9	30,9	100,3	11,2	1,0	1,9	2,5	16,10
	95	2106,0	446,1	296,0	220,9	48,0	521,1	135,0	130,1	41368,3

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 10. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 4
Complejo Hospitalario Universitario La Coruña

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1166,4	276,0	115,8	139,0	22,0	10,6	13,01	24,4	7463,6
Mediana		1040,0	245,0	111,0	131,0	21,2	4,750	4,5	6,8	4509,0
Desv.típ.		557,3	148,3	66,0	34,7	6,2	15,9	29,1	54,6	10350,0
Mínimo		650,0	118,0	20,1	95,8	12,5	1,0	,72	,87	68
Máximo		3000,0	659,0	280,0	233,0	36,6	69,0	135,0	248,0	34984
Percentiles	5	650,0	118,0	20,1	95,8	12,5	1,0	,75	,91	68,0
	95	3000,0	659,0	280,0	233,0	36,6	69,0	129,2	238,7	34984,0

Tabla N° 11. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 5
Hospital Clínico Universitario Valladolid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1252,3	245,0	115,4	138,5	26,7	68,0	15,4	16,5	22552,3
Mediana		1250,0	198,0	122,0	141,0	27,7	32,0	17,2	16,5	26818,5
Desv.típ.		264,3	151,3	45,9	21,4	4,3	81,8	9,93	8,7	17907,4
Mínimo		883,0	31,6	13,8	110,0	18,9	1,0	,58	3,4	202
Máximo		1740,0	500,0	169,0	166,0	30,9	228,0	27,0	30,0	40890
Percentiles	5	883,0	31,6	13,8	110,0	18,9	1,0	,58	3,4	202,0
	95	1740,0	500,0	169,0	166,0	30,9	228,0	27,0	30,0	40890,0

Tabla N° 12. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 6
Clínica Universidad de Navarra

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1071,7	256,8	109,5	140,7	33,5	27,6	9,2	8,9	36706,9
Mediana		1090,0	246,0	74,1	136,0	27,9	8,5	6,41	7,3	13881,0
Desv.típ.		314,5	100,7	81,3	31,3	10,2	41,6	9,6	9,2	49697,7
Mínimo		354,0	64,1	26,2	84,8	22,7	1,0	1,36	,32	88
Máximo		1620,0	508,0	359,0	199,0	56,6	131,5	40,5	41,3	177600
Percentiles	5	354,0	64,1	26,2	84,8	22,7	1,0	1,3	,3	88,0
	95	1620,0	508,0	359,0	199,0	56,6	131,5	40,5	41,3	177643,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 13. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 7
Hospital Universitario Puerta de Hierro

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		949,1	279,2	126,2	150,8	32,3	43,2	12,1	15,7	61334,5
Mediana		958,0	323,5	87,9	164,0	35,0	7,3	8,0	13,4	51470,0
Desv.típ.		474,8	198,7	84,3	55,1	7,8	80,0	11,6	15,4	48861,8
Mínimo		176,0	26,3	61,5	60,8	19,7	1,0	,20	,88	2134
Máximo		1540,0	621,0	303,0	237,0	42,1	234,0	30,6	44,80	126395
Percentil	5	176,0	26,3	61,5	60,8	19,7	1,0	,20	,88	2134,0
	95	1540,0	621,0	303,0	237,0	42,1	234,0	30,6	44,8	126395,0

Tabla N° 14. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante cardíaco: Centro N° 8
Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona (n=2)

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti_PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		1094,0	330,0	162,0	165,5	40,0	21,2	4,5	7,1	134,0
Mediana		1094,0	330,0	162,0	165,5	40,0	21,2	4,5	7,1	134,0
Desv.típ.		475,1	172,5	90,4	19,0	17,1	2,3	1,8	4,2	
Mínimo		758,0	208,0	98,1	152,0	27,9	19,6	3,2	4,1	134
Máximo		1430,0	452,0	226,0	179,0	52,1	22,9	5,9	10,1	134
Percentiles	5	758,0	208,0	98,1	152,0	27,9	19,6	3,2	4,1	134,0
	95	1430,0	452,0	226,0	179,0	52,1	22,9	5,9	10,1	134,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 15. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 1
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

						Anti PN		Anti PN	Anti CMV
						IgG	Anti PN IgA	IgM	IgG
Media		640,6	199,4	100,2	109,2	19,1	18,7	13,6	15363,2
Mediana		619,0	177,5	66,0	91,8	18,4	10,5	11,3	13651,0
Desv. típ.		192,7	98,4	129,2	66,3	7,8	25,9	9,36	10511,6
Mínimo		198,0	58,3	25,6	26,8	2,8	1,0	3,8	1754,0
Máximo		1060,0	556,0	887,0	468,0	53,5	128,0	30,0	47474,0
Percentil	5	343,8	79,2	30,8	46,0	7,9	1,6	3,8	1910,0
	95	1007,4	438,3	254,6	197,0	30,2	102,2	30,0	43938,0

Tabla N° 16. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 2
Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid

						Anti PN	Anti PN	Anti PN	Anti	
						IgG	IgA	IgM	CMV IgG	
		IgG	IgA	IgM	C3	C4				
Media		646,7	163,8	64,0	110,0	21,114	11,9	5,8	7,7	16304,0
Mediana		569,0	119,0	52,4	107,5	18,250	8,5	3,9	6,1	8046,5
Desv típ.		296,1	123,6	39,0	34,1	8,2937	9,7	6,5	5,4	24910,4
Mínimo		279,0	56,2	27,1	70,1	11,2	2,7	,62	1,7	38,0
Máximo		1350,0	491,0	179,0	168,0	39,9	29,0	25,2	20,0	94742,0
Percentiles	5	279,0	56,2	27,1	70,1	11,200	2,7	,62	1,74	38,0
	95	1350,0	491,0	179,0	168,0	39,900	29,0	25,2	20,0	94742,0

Tabla N° 17. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 5
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

						Anti PN	Anti PN	Anti PN	Anti CMV	
		IgG	IgA	IgM	C3	C4	IgG	IgA	IgM	IgG
Media		633,6	143,2	102,0	129,4	24,8	33,5	8,9	17,8	18151,8
Mediana		630,0	153,0	80,6	138,0	25,2	36,0	6,1	6,5	19569,0
Desv típ.		79,8	38,0	60,2	22,3	4,04	19,2	7,3	17,6	13118,6
Mínimo		540,0	104,0	42,2	103,0	19,6	14,5	1,6	5,4	1239,0
Máximo		759,0	197,0	201,0	155,0	29,6	60,0	20,7	45,5	35607,0
Percentiles	5	540,0	104,0	42,2	103,0	19,6	14,5	1,6	5,4	1239,0
	95	759,0	197,0	201,0	155,0	29,6	60,0	20,7	45,5	35607,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 18. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 6
Clínica Universidad de Navarra

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		740,6	172,6	83,7	132,3	31,1	20,8	8,6	10,0	31613,1
Mediana		702,0	161,0	74,7	132,0	28,7	6,5	6,0	8,0	23120,5
Desv. típ.		200,0	45,6	63,6	30,0	11,1	33,7	6,3	7,8	34304,5
Mínimo		487,0	102,0	27,0	77,7	15,9	2,4	1,24	2,08	3801,0
Máximo		1230,0	252,0	231,0	172,0	53,6	115,5	19,4	26,23	120268,0
Percentiles	5	487,0	102,0	27,0	77,7	15,9	2,4	1,2	2,0	3801,0
	95	1230,0	252,000	231,0	172,0	53,6	115,5	19,4	26,2	120268,0

Tabla N° 19. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 7
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		572,1	175,8	85,4	129,7	27,1	23,3	12,8	9,4	48864,7
Mediana		554,0	185,5	81,4	134,0	27,9	6,2	7,9	9,0	51006,0
Desv típ.		255,3	106,2	22,34	37,7	11,2	51,6	14,5	6,6	36665,8
Mínimo		183,0	14,5	63,1	70,6	13,0	1,0	,1	1,8	2462,0
Máximo		997,0	301,0	130,0	185,0	39,9	151,0	38,5	21,1	108273,0
Percentiles	5	183,0	14,5	63,1	70,6	13,0	1,0	,10	1,8	2462,0
	95	997,0	301,0	130,0	185,0	39,9	151,0	38,5	21,1	108273,0

Tabla N° 20. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 7 post trasplante: Centro N° 8
Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		739,0	218,0	104,5	132,0	38,0	133,2	13,8	9,7	293,0
Mediana		739,0	218,0	104,5	132,0	38,0	133,2	13,8	9,7	293,0
Mínimo		710,0	180,0	100,0	123,0	33,2	25,5	7,61	3,6	270,0
Máximo		768,0	256,0	109,0	141,0	42,9	241,0	20,0	15,8	316,0
Percentiles	5	710,0	180,0	100,0	123,0	33,2	25,5	7,6	3,6	270,0
	95	768,0	256,0	109,0	141,0	42,9	241,0	20,0	15,8	316,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl);
C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti
polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos
anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 21. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 1
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		667,3	174,9	80,7	123,5	23,3	17,3	12,5	8,8	17261,6
Mediana		641,0	180,0	68,8	120,0	22,7	7,4	11,9	6,3	15294,
Desv.típ.		219,0	85,6	48,6	59,9	7,1	34,1	9,1	8,4	11823,8
Mínimo		111,0	19,6	9,4	61,4	4,3	,9	2,50	2,2	1515,0
Máximo		1170,0	471,0	254,0	445,0	41,8	186,0	28,0	26,7	50101,0
Percentiles	5	357,0	40,2	23,1	62,5	10,9	1,7	2,50	2,2	1774,8
	95	1142,0	326,7	187,3	171,7	36,7	124,5	28,0	26,7	46607,0

Tabla N° 22. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 2
Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		621,9	136,7	64,6	128,4	25,0	8,5	5,9	7,8	13077,7
Mediana		548,0	99,4	55,9	126,0	20,5	5,3	5,0	6,8	5694,0
Desv típ.		298,8	110,4	33,4	41,9	10,6	7,3	5,0	5,2	19035,1
Mínimo		222,0	40,2	25,7	44,6	12,9	2,4	1,2	,69	354,0
Máximo		1130,0	465,0	141,0	204,0	47,6	24,9	18,8	18,1	69155,0
Percentiles	5	222,0	40,2	25,7	44,6	12,9	2,4	1,2	,6	354,0
	95	1130,0	465,0	141,0	204,0	47,6	24,9	18,8	18,1	69155,0

Tabla N° 23. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 3
Hospital Universitario La Fe de Valencia

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		799,1	196,5	140,0	158,2	28,1	32,2	13,7	19,2	12011,4
Mediana		734,0	192,0	113,0	153,0	25,0	7,1	5,8	13,6	7935,5
Desv.típ.		243,3	74,9	70,8	35,2	10,6	43,0	17,9	22,0	12828,4
Mínimo		477,0	93,3	43,1	101,0	14,9	1,0	1,26	1,4	10,0
Máximo		1360,0	369,0	265,0	221,0	52,4	131,5	78,0	101,0	38290,0
Percentiles	5	479,8	93,3	43,6	101,9	14,9	1,0	1,28	1,4	11,0
	95	1351,0	367,1	263,7	220,8	52,0	131,1	75,7	101,0	37928,4

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 24. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 4
Complejo Hospitalario Universitario La Coruña

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		686,3	175,9	66,6	139,0	27,6	28,1	29,3	9,5	4111,6
Mediana		680,0	146,0	66,2	139,0	26,4	6,3	4,18	6,8	3402,0
Desv. típ.		235,4	103,5	27,74	26,9	6,6	63,1	58,4	10,3	4451,1
Mínimo		237,0	61,9	17,6	89,5	15,8	1,1	1,0	1,6	36,0
Máximo		1160,0	523,0	144,0	189,0	42,4	239,0	210,1	41,2	16987,0
Percentiles	5	258,6	64,4	19,5	92,6	16,5	1,1	1,03	1,6	38,2
	95	1140,0	487,6	136,2	187,8	41,8	234,0	207,5	39,9	16859,0

Tabla N° 25. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 5
Hospital Clínico Universitario Valladolid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		573,0	126,2	106,525	128,1	23,4	37,7	6,2	39,16	15203,2
Mediana		582,5	126,5	90,000	137,0	23,4	33,0	3,4	14,7	16775,0
Desv. típ.		65,8	43,5	55,2567	27,16	5,43	30,2	5,1	55,6	11465,7
Mínimo		484,0	87,0	61,1	88,5	16,8	12,0	1,3	5,18	532,0
Máximo		643,0	165,0	185,0	150,0	30,1	73,0	13,5	122,0	26731,0
Percentiles	5	484,0	87,0	61,100	88,5	16,8	12,0	1,3	5,1	532,0
	95	643,0	165,0	185,000	150,0	30,1	73,0	13,5	122,0	26731,0

Tabla N° 26. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 6
Clínica Universidad de Navarra.

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		709,2	170,0	86,0	168,3	37,7	20,7	5,8	8,6	36092,1
Mediana		722,0	174,0	64,7	167,0	35,5	6,7	3,9	8,0	23435,5
Desv. típ.		119,06	60,2	60,3	29,2	8,1	35,4	5,3	6,0	50664,6
Mínimo		524,0	67,2	25,9	113,0	26,1	1,5	1,26	1,2	1170,0
Máximo		979,0	275,0	251,0	213,0	53,1	127,5	16,2	20,0	186391,0
Percentiles	5	524,0	67,2	25,9	113,0	26,10	1,5	1,2	1,2	1170,0
	95	979,0	275,0	251,0	213,0	53,1	127,5	16,2	20,0	186391,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 27. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 7
Hospital Universitario Puerta de Hierro

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		567,7	148,5	84,5	142,3	36,2	15,9	6,7	9,3	51297,0
Mediana		514,5	124,5	63,8	127,0	33,5	3,7	5,9	7,0	37115,0
Desv típ.		275,7	118,0	46,01	38,8	14,2	36,04	6,3	8,6	41449,2
Mínimo		220,0	10,3	40,3	98,6	21,0	1,0	,10	1,34	14044,0
Máximo		944,0	309,0	166,0	219,0	59,9	105,0	17,4	25,6	138372,0
Percentiles	5	220,0	10,3	40,3	98,6	21,0	1,0	,10	1,3	14044,0
	95	944,0	309,0	166,0	219,0	59,9	105,0	17,4	25,6	138372,0

Tabla N° 28. Parámetros inmunológicos del estudio cardiaco de día 30 post trasplante: Centro N° 8
Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Media		799,0	248,5	135,5	145,5	40,4	148,7	14,1	22,2	49,0
Mediana		799,0	248,5	135,5	145,5	40,4	148,7	14,1	22,2	49,0
Desv.típ.		41,0	91,2	40,3	10,6	3,3	133,3	8,2	1,6	
Mínimo		770,0	184,0	107,0	138,0	38,0	54,4	8,3	21,1	49,0
Máximo		828,0	313,0	164,0	153,0	42,8	243,0	20,0	23,4	49,0
Percentiles	5	770,0	184,0	107,0	138,0	38,0	54,4	8,3	21,1	49,0
	95	828,0	313,0	164,0	153,0	42,8	243,0	20,0	23,4	49,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl);
C4=complemento C4 (mg/dl), Anti –PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti
polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos
anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 29. Cálculo de la Normalidad de los Biomarcadores evaluados en los 8 centros participantes

Valores test de Normalidad para Pre trasplante cardíaco

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Parámetros normales	Media	1087,4	280,9	113,4	136,6	26,1	29,6	14,52	17,1	22006,9
	Desviación Estándar	409,6	140,1	66,3	37,3	9,6	64,8	23,54	30,2	28513,9
Z de Kolmogórov-Smirnov		,82	,75	1,2	1,2	1,4	4,3	2,8	2,9	2,3
Sig.asintót. (bilateral)		,50	,61	,07	,10	,02	,0	,00	,00	,000

Valores test de Normalidad para día 7 post- trasplante cardíaco

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Parámetros normales	Media	653,9	184,6	90,7	116,6	22,9	21,8	9,3	9,7	22317,5
	Desviación estándar	213,2	93,7	98,4	52,7	9,9	36,6	8,7	8,4	25877,8
Z de Kolmogórov-Smirnov		1,0	1,318	2,4	1,0	1,0	2,996	1,3	1,3	1,8
Sig.asintót. (bilateral)		,235	,062	,00	,26	,26	,000	,061	,05	,00

Valores test de Normalidad para día 30 post- trasplante cardíaco

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
Parámetros normales	Media	683,5	172,0	88,4	139,2	27,7	23,9	14,1	12,9	17037,5
	Desviación estándar	231,0	89,7	54,7	45,7	9,8	45,6	31,1	17,6	25696,7
Z de Kolmogórov-Smirnov		,902	,786	1,6	1,0	1,4	3,6	3,0	2,2	2,5
Sig.asintót. (bilateral)		,39	,56	,009	,20	,02	,0	,00	,0	,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti –PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 30. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio pre trasplante de corazón de los 8 centros participantes

			IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
IgG	Correlación de		1	,528(**)	,382(**)	,109	-,013	,123	,130	-,008	-,077
	Pearson										
	Sig. (bilateral)			,000	,000	,193	,880	,137	,192	,940	,422
IgA	Correlación de		,528(**)	1	,333(**)	,117	,054	,168(*)	,281(**)	,064	,034
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,000		,000	,161	,524	,041	,004	,525	,725
IgM	Correlación de		,382(**)	,333(**)	1	,099	,128	,120	,018	,262(**)	-,045
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,000	,000		,235	,125	,143	,855	,008	,642
C3	Correlación de		,109	,117	,099	1	,604(**)	,146	,018	,272(**)	-,042
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,193	,161	,235		,000	,081	,860	,006	,668
C4	Correlación de		-,013	,054	,128	,604(**)	1	,190(*)	,065	,089	,093
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,880	,524	,125	,000		,023	,514	,375	,342
Anti PN IgG	Correlación de		,123	,168(*)	,120	,146	,190(*)	1	,632(**)	,257(**)	,031
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,137	,041	,143	,081	,023		,000	,009	,744
Anti PN IgA	Correlación de		,130	,281(**)	,018	,018	,065	,632(**)	1	,169	-,053
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,192	,004	,855	,860	,514	,000		,083	,613
Anti PN IgM	Correlación de		-,008	,064	,262(**)	,272(**)	,089	,257(**)	,169	1	-,069
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,940	,525	,008	,006	,375	,009	,083		,508
Anti CMV IgG	Correlación de		-,077	,034	-,045	-,042	,093	,031	-,053	-,069	1
	Pearson										
	Sig. (bilateral)		,422	,725	,642	,668	,342	,744	,613	,508	

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 31. Correlaciones entre variables inmunológicas en el día 7 post trasplante de corazón de los 8 centros participantes

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgM	Anti CMV IgG
IgG	Correlación de Pearson	1	,374(**)	-,069	,114	,308(**)	,109	-,008	,164	,035
	Sig. (bilateral)		,000	,518	,285	,003	,311	,955	,256	,781
IgA	Correlación de Pearson	,374(**)	1	,451(**)	,490(**)	,064	,040	,323(*)	,212	-,051
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,548	,709	,022	,139	,687
IgM	Correlación de Pearson	-,069	,451(**)	1	,669(**)	-,023	,014	,068	,495(**)	-,017
	Sig. (bilateral)	,518	,000		,000	,827	,900	,640	,000	,895
C3	Correlación de Pearson	,114	,490(**)	,669(**)	1	,381(**)	,056	-,077	,185	,336(**)
	Sig. (bilateral)	,285	,000	,000		,000	,602	,594	,199	,006
C4	Correlación de Pearson	,308(**)	,064	-,023	,381(**)	1	,149	-,038	,100	,179
	Sig. (bilateral)	,003	,548	,827	,000		,165	,792	,488	,150
Anti PN IgG	Correlación de Pearson	,109	,040	,014	,056	,149	1	,499(**)	,252	-,161
	Sig. (bilateral)	,311	,709	,900	,602	,165		,000	,077	,201
Anti PN IgA	Correlación de Pearson	-,008	,323(*)	,068	-,077	-,038	,499(**)	1	,355(*)	-,070
	Sig. (bilateral)	,955	,022	,640	,594	,792	,000		,011	,634
Anti PN IgM	Correlación de Pearson	,164	,212	,495(**)	,185	,100	,252	,355(*)	1	,022
	Sig. (bilateral)	,256	,139	,000	,199	,488	,077	,011		,883
Anti CMV IgG	Correlación de Pearson	,035	-,051	-,017	,336(**)	,179	-,161	-,070	,022	1
	Sig. (bilateral)	,781	,687	,895	,006	,150	,201	,634	,883	

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti -PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

Tabla N° 32. Correlaciones entre variables inmunológicas en el día 30 post trasplante de corazón de los 8 centros participantes

		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti PN IgG	Anti PN IgA	Anti PN IgG	Anti CMV IgG
IgG	Correlación de Pearson	1	,503(**)	,275(**)	,285(**)	,163	,129	,048	,013	-,054
	Sig. (bilateral)		,000	,002	,001	,072	,158	,661	,907	,589
IgA	Correlación de Pearson	,503(**)	1	,244(**)	,299(**)	,265(**)	,227(*)	,073	,039	-,128
	Sig. (bilateral)	,000		,006	,001	,003	,012	,503	,724	,197
IgG	Correlación de Pearson	,275(**)	,244(**)	1	,142	,002	,252(**)	,056	,444(**)	-,064
	Sig. (bilateral)	,002	,006		,118	,987	,005	,609	,000	,518
C3	Correlación de Pearson	,285(**)	,299(**)	,142	1	,481(**)	,068	-,075	,002	,054
	Sig. (bilateral)	,001	,001	,118		,000	,464	,494	,987	,593
C4	Correlación de Pearson	,163	,265(**)	,002	,481(**)	1	,169	-,056	-,084	,085
	Sig. (bilateral)	,072	,003	,987	,000		,065	,610	,441	,394
Anti PN IgG	Correlación de Pearson	,129	,227(*)	,252(**)	,068	,169	1	,565(**)	,352(**)	-,128
	Sig. (bilateral)	,158	,012	,005	,464	,065		,000	,001	,200
Anti PN IgA	Correlación de Pearson	,048	,073	,056	-,075	-,056	,565(**)	1	,180	-,137
	Sig. (bilateral)	,661	,503	,609	,494	,610	,000		,098	,221
Anti PN IgM	Correlación de Pearson	,013	,039	,444(**)	,002	-,084	,352(**)	,180	1	-,058
	Sig. (bilateral)	,907	,724	,000	,987	,441	,001	,098		,606
Anti CMV IgG	Correlación de Pearson	-,054	-,128	-,064	,054	,085	-,128	-,137	-,058	1
	Sig. (bilateral)	,589	,197	,518	,593	,394	,200	,221	,606	

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl), Anti –PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl), Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl), Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl), Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

5.1 CINÉTICA DE LOS BIOMARCADORES EVALUADOS DE LOS 8 CENTROS

PARTICIPANTES PARA TRASPLANTE DE CORAZÓN

Las cinéticas de los biomarcadores evaluados se presentan tanto globales en las figuras N° 27, 28); como para cada centro participante de trasplante cardiaco a tiempos pre y post trasplante en las figuras N°29 a 45.

5.1.1 Inmunoglobulinas

En la figura N°27 se pueden observar las cinéticas de los niveles de IgG, IgA e IgM. Tras el trasplante de corazón se evidencia un descenso significativo de los 3 isotipos de inmunoglobulinas en el día 7, así como en el 30 en comparación con el nivel pre trasplante.

5.1.2 Complemento

En la misma figura N° 27 se puede ver la cinética que las proteínas del complemento se comportan de manera distinta a la descrita para las inmunoglobulinas. Se produce un descenso significativo a la semana (día 7) post trasplante, sin embargo, transcurrido un mes (día 30) los niveles son más altos que en el nivel pre trasplante.

5.1.3 Anticuerpos Anti pneumococo (Anti PN)

La cinética global de los isotipos estudiados de anticuerpos específicos anti PN IgA e IgM es similar a la descrita para el complemento, con descensos en el día 7 post trasplante, sin embargo, a 30 días post trasplante experimenta una leve alza en comparación con los niveles medidos en el estudio pre trasplante. No ocurre lo mismo para el isotipo IgG, el que a día 7 post trasplante presenta una leve alza para luego descender a día 30 post trasplante.

5.1.4 Anticuerpos Anti CMV

Tras una semana (7 días) de ocurrido el trasplante de corazón se produce un leve aumento de los títulos de anticuerpos anti CMV, para luego descender y mantenerse hasta el mes post trasplante.

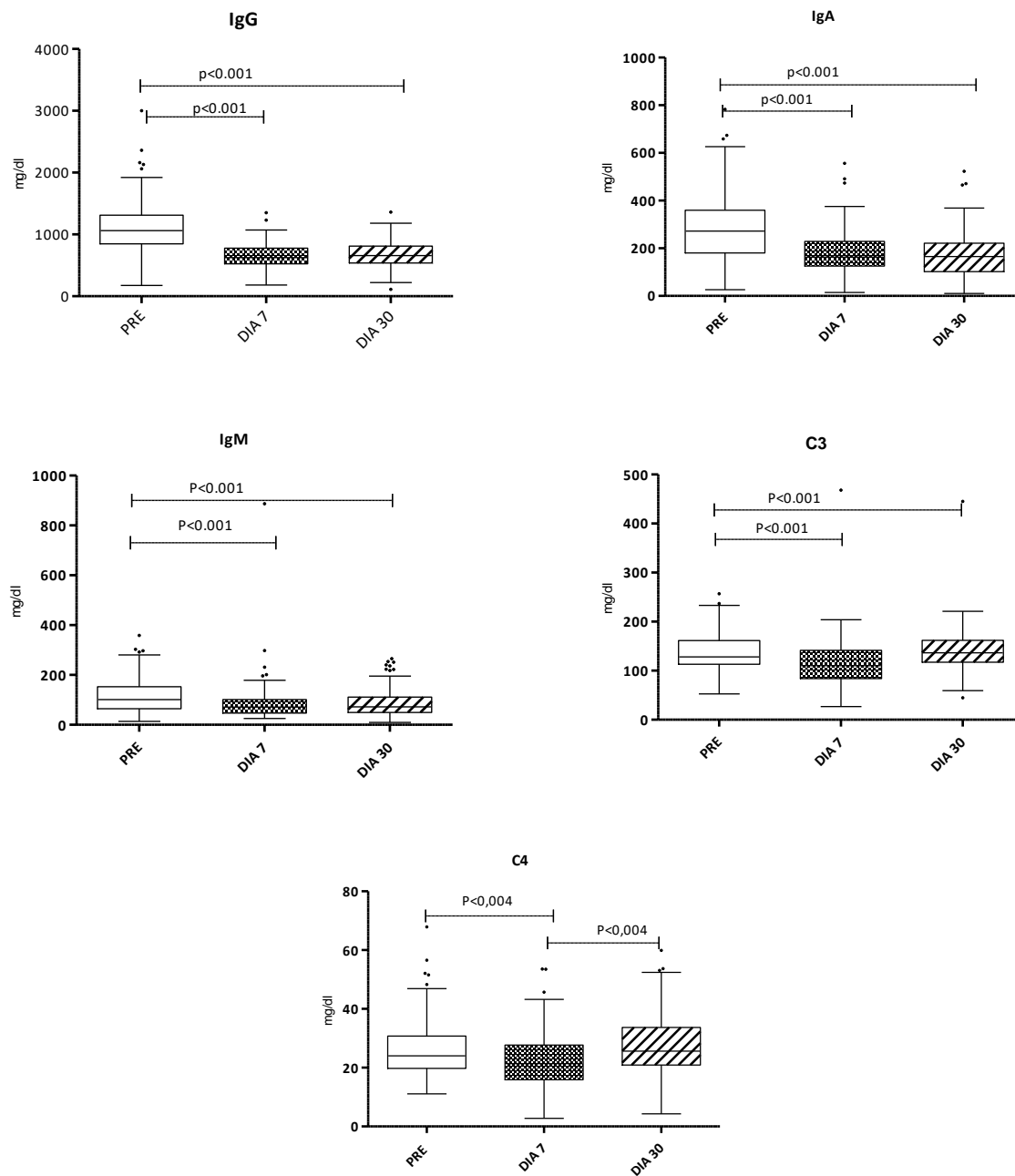


Figura N° 27. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos medidos en los 8 centros de trasplante cardíaco

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl)

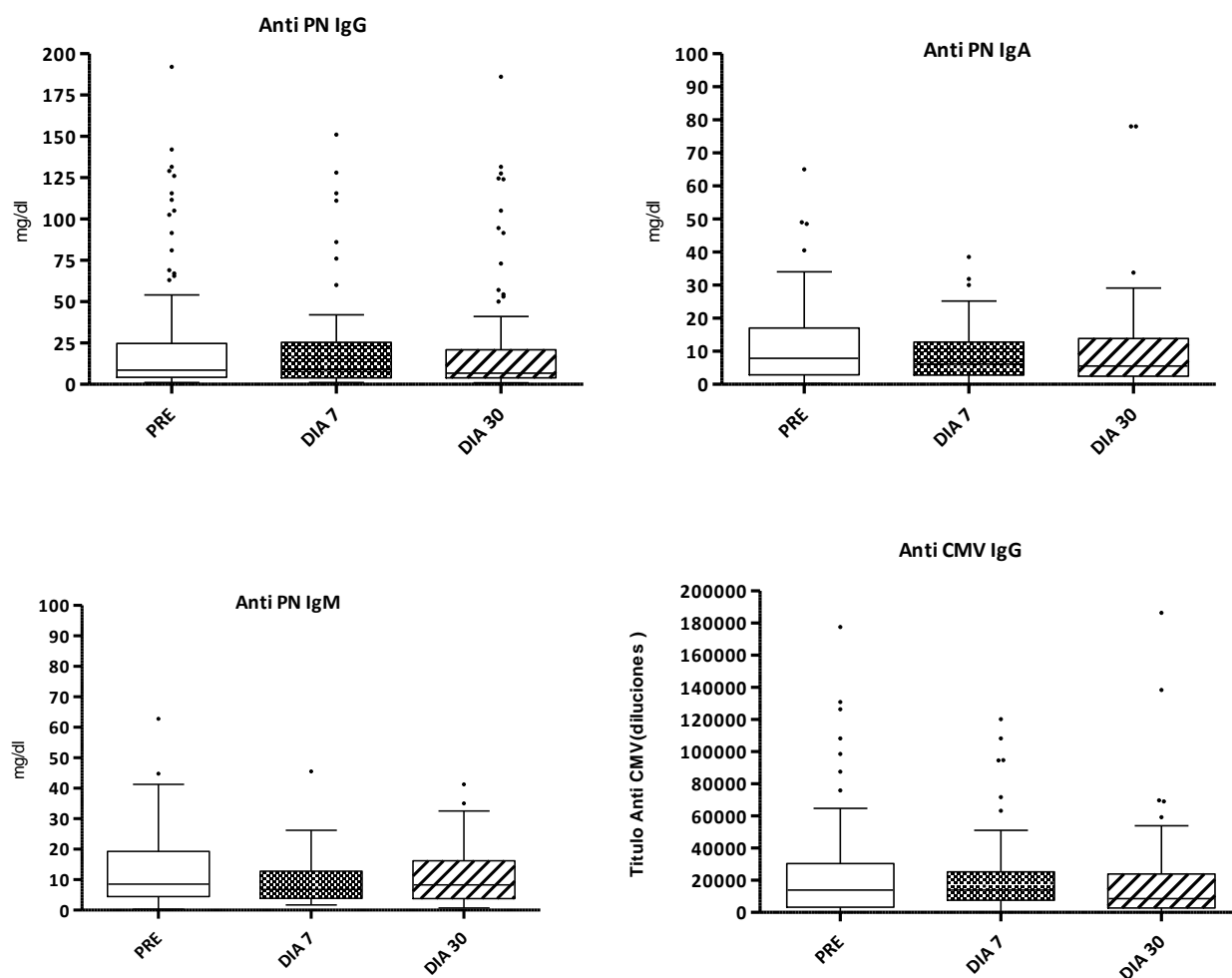


Figura N° 28. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos medidos en los 8 centros de trasplante cardíaco

Anti –PN IgG= Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG (mg/dl); Anti-PN IgA =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgA (mg/dl); Anti-PN IgM =Anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgM (mg/dl); Anti CMV IgG = Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución)

5.2 CINÉTICA DETALLADA DE CADA BIOMARCADOR POR CENTROS

PARTICIPANTES PARA TRASPLANTE DE CORAZÓN

5.2.1 Inmunoglobulinas

En los 8 centros participantes para trasplante cardíaco se observa una disminución significativa de niveles de IgG post trasplante hasta el mes en comparación con los niveles pre trasplante. Los centros N° 2 y N° 7 experimentan un leve aumento de niveles al mes post trasplante como se presenta en la figura N° 29.

Para los niveles de IgA se observa una disminución progresiva y mantenida hasta el mes en todos los centros, excepto para el N° 7 y N°8, quienes evidencian una leve alza de IgA a día 30, como se muestra en la figura N° 30.

Sin embargo, al observar la figura N° 31, vemos que IgM se mantiene sin grandes cambios a día 7 y 30 post trasplante con respecto a los niveles basales. En los centros N° 3 y 5 aumenta al mes. En los centros N°6 y 7 disminuye a la semana con respecto al pre trasplante; para luego aumentar al mes.

5.2.2 Complemento

En todos los centros se produce un descenso significativo a la semana post trasplante cardíaco para C3 y C4; como se observa en las figura N° 32 para C3 y figura N° 33 para C4. pero tienden a normalizarse al mes post trasplante.

5.2.3 Anticuerpos anti pneumococo

En todos los centros se produce un descenso significativo de anticuerpo anti pneumococo IgG a la semana, el que se mantiene hasta los 30 días post trasplante. El único Centro que presentó una pequeña alza a la semana fue el Centro N° 1 (HUGM) como se observa en la figura N° 34.

Para los anticuerpos anti pneumococo IgA en su gran mayoría experimentaron descensos significativos a la semana post trasplante manteniendo en algunos casos hasta el mes, como se observa en la figura N° 35, sin embargo, los centros N° 6, 7 y 8 aumentaron sus niveles respecto al pre trasplante, para luego disminuir al mes. Para los anticuerpos anti pneumococo IgM la conducta es similar que para anticuerpos anti pneumococo IgA, excepto para los centros 5 y 6 que sus valores se elevan a los 7 días post trasplante como se observa en la figura N°35.

5.2.4 Anticuerpos anti CMV IgG

En todos los centros se produce un descenso significativo de anticuerpo anti CMV a la semana, el que se mantiene hasta los 30 días post trasplante.

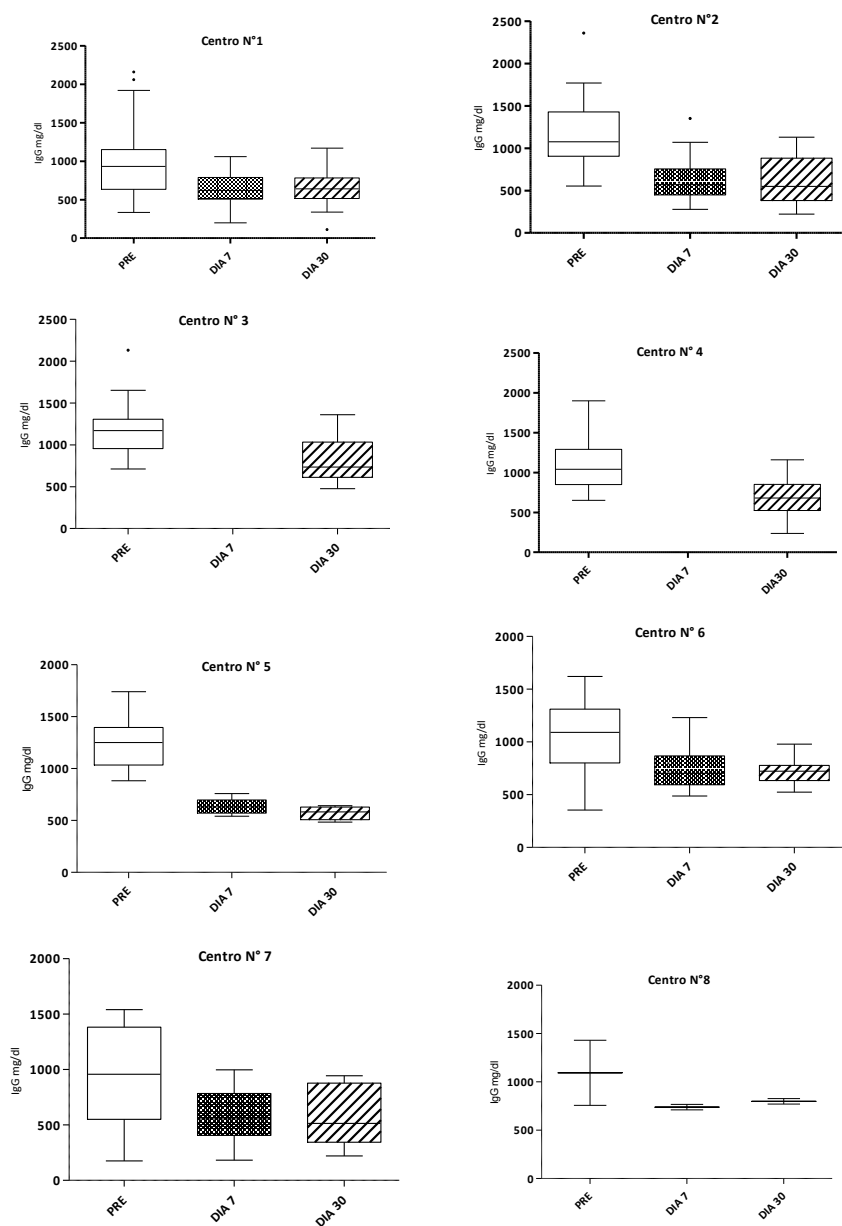


Figura N° 29. Cinética de los niveles de IgG pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4) Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

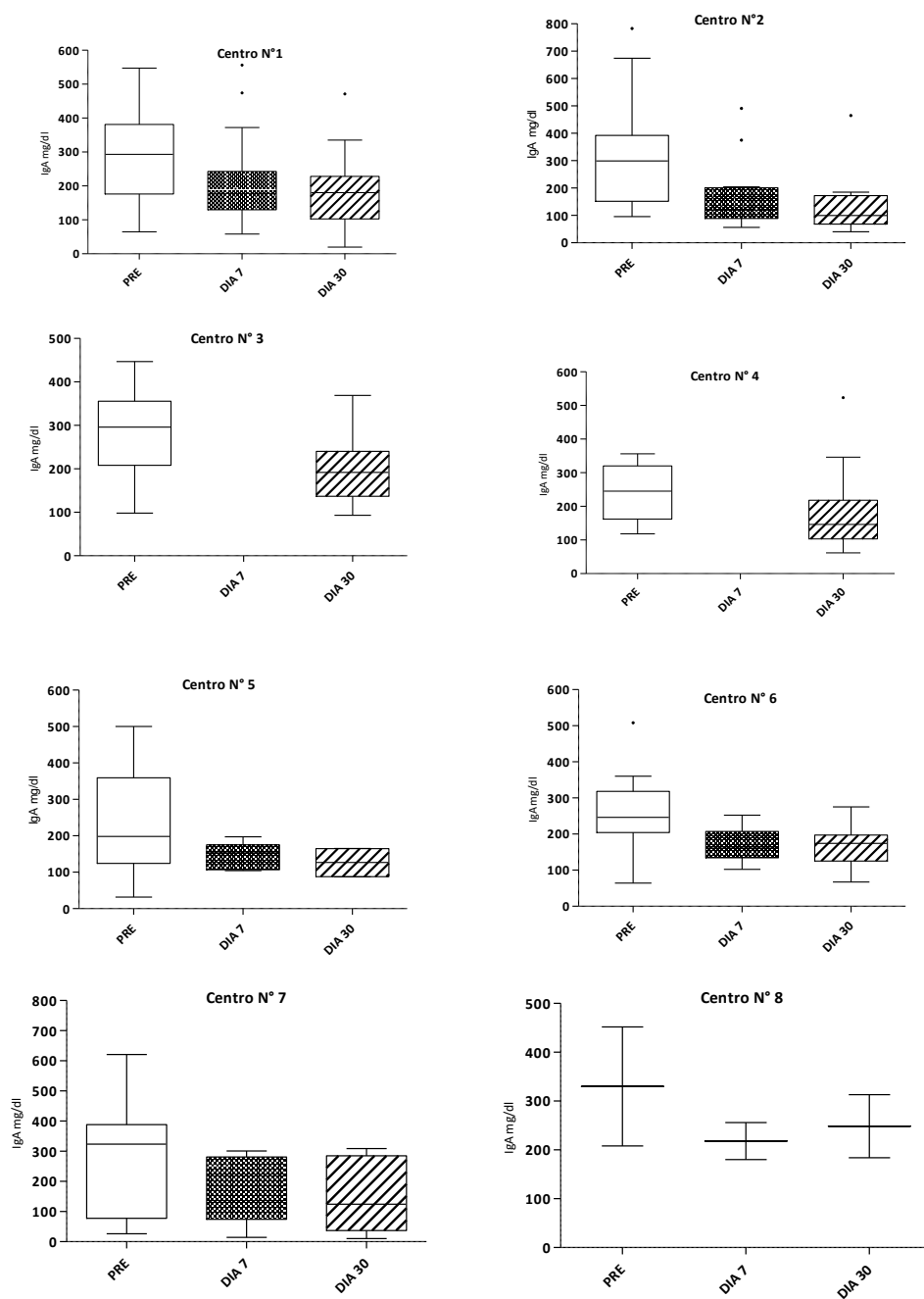


Figura N° 30. Cinética de los niveles de IgA pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

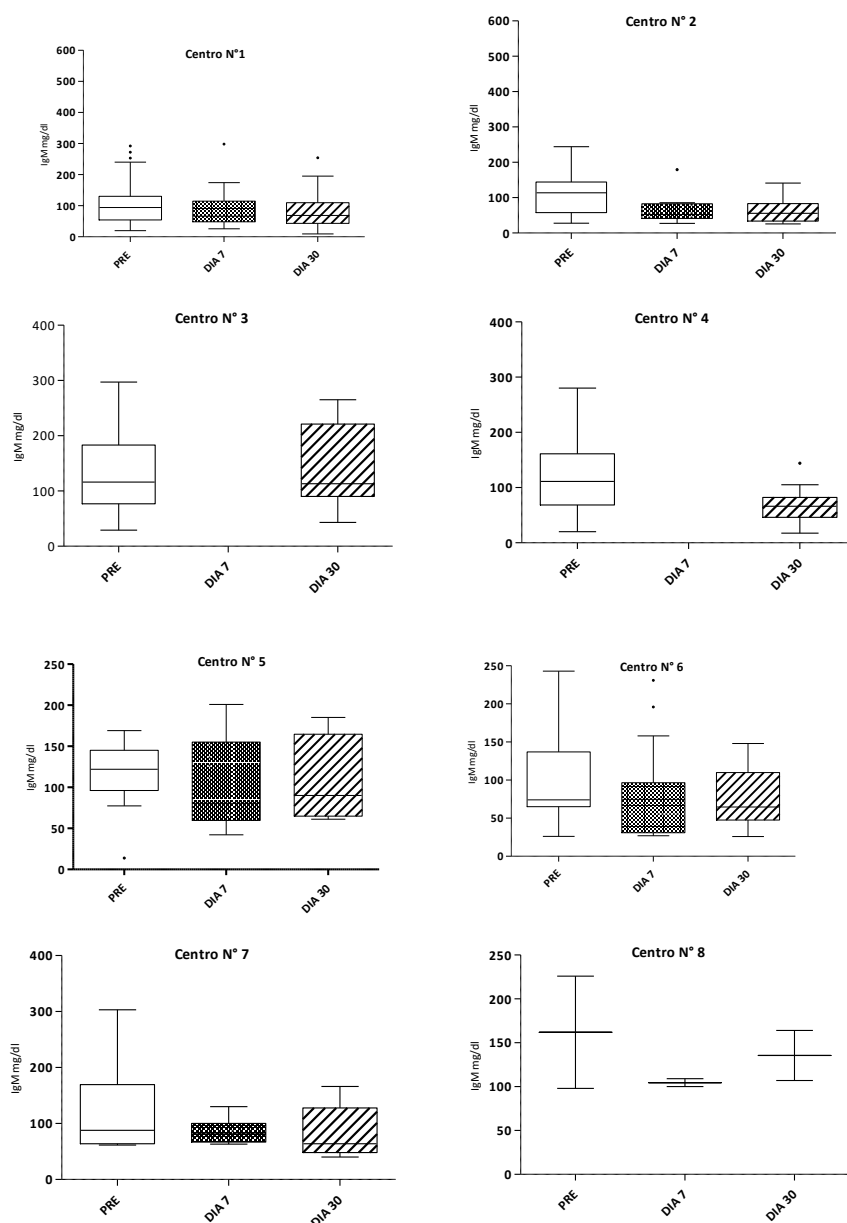


Figura N° 31. Cinética de los niveles de IgM pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

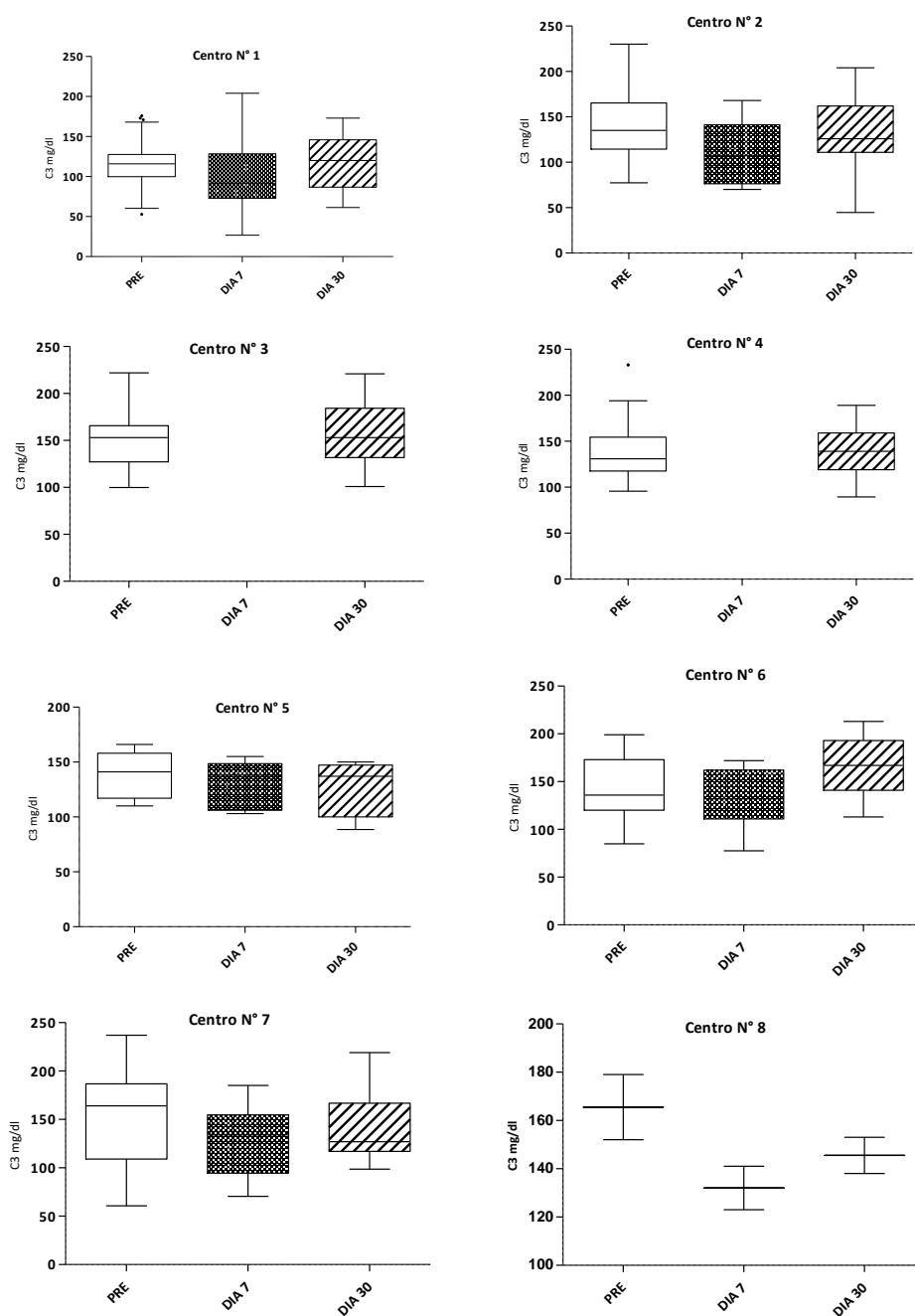


Figura N° 32. Cinética de los niveles de C3 pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

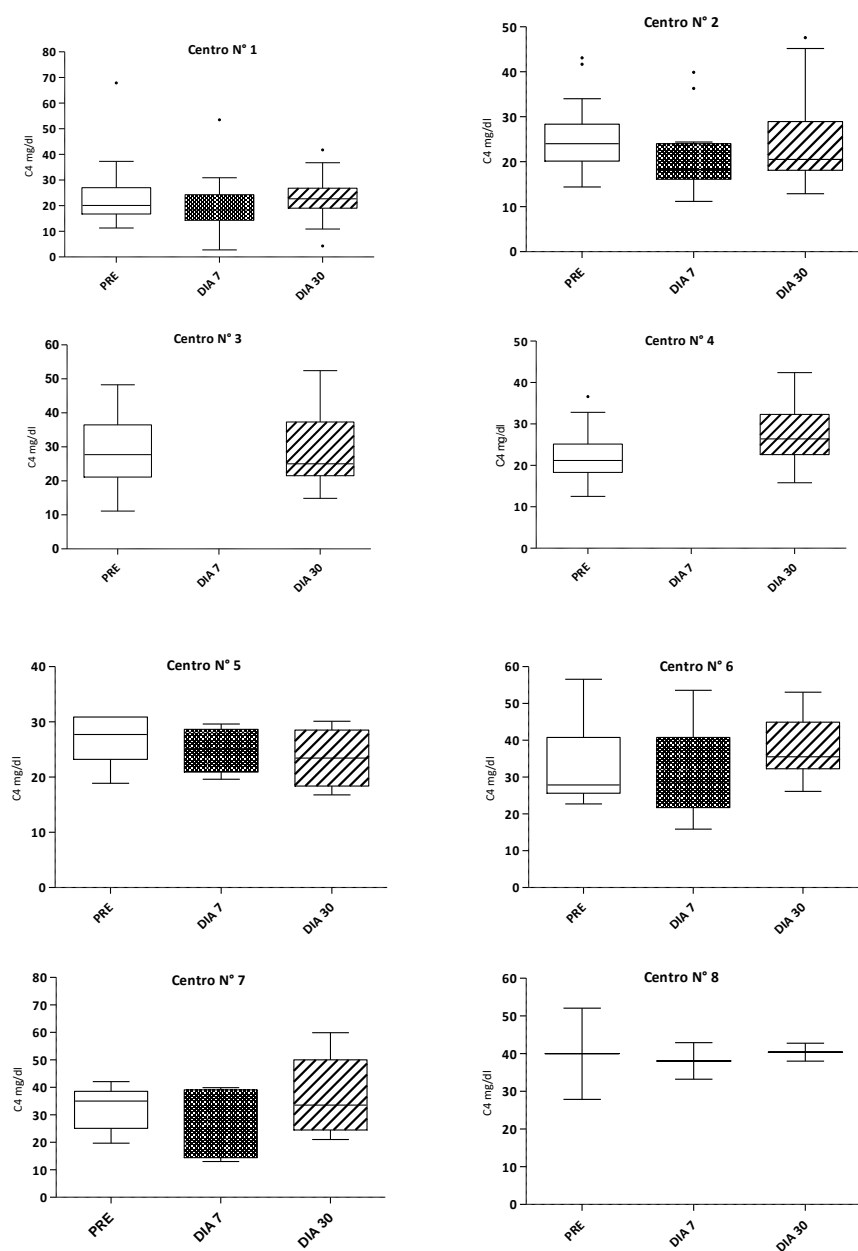


Figura N° 33. Cinética de los niveles de C4 pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

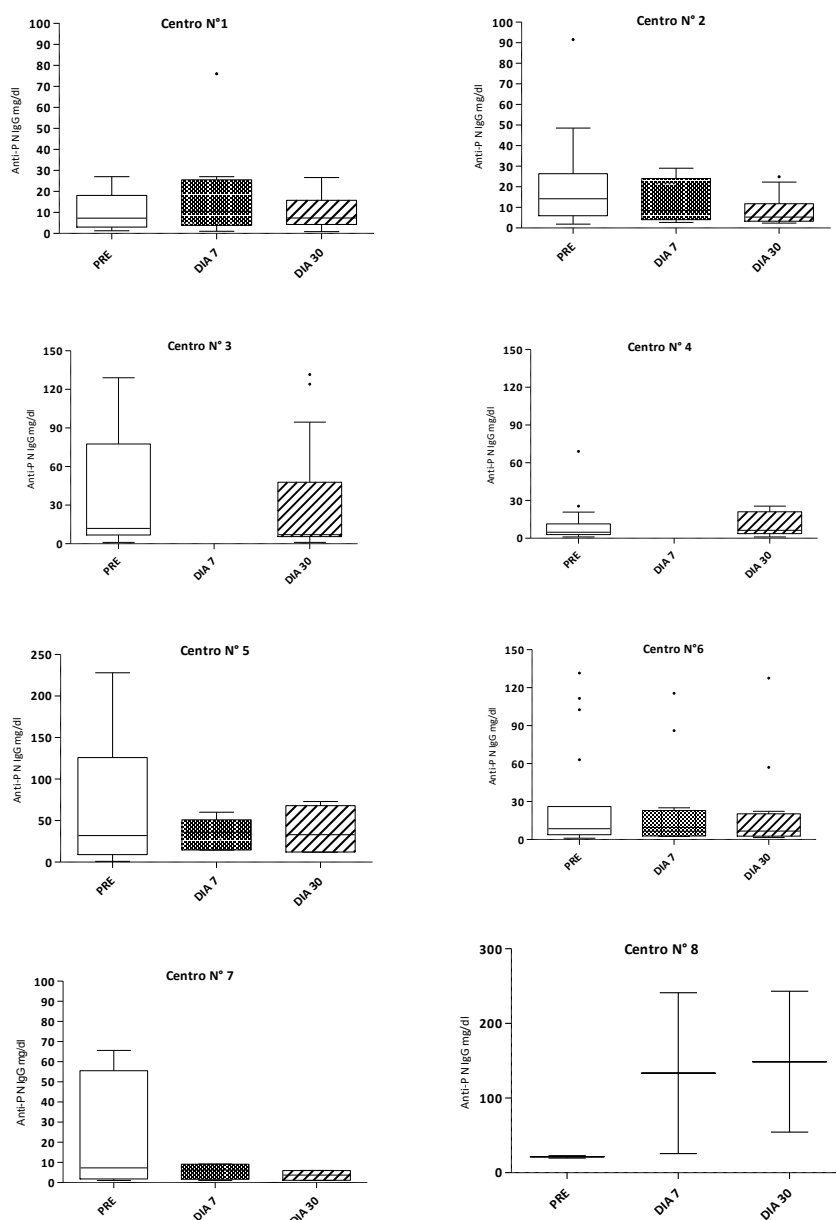


Figura N° 34. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgG pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

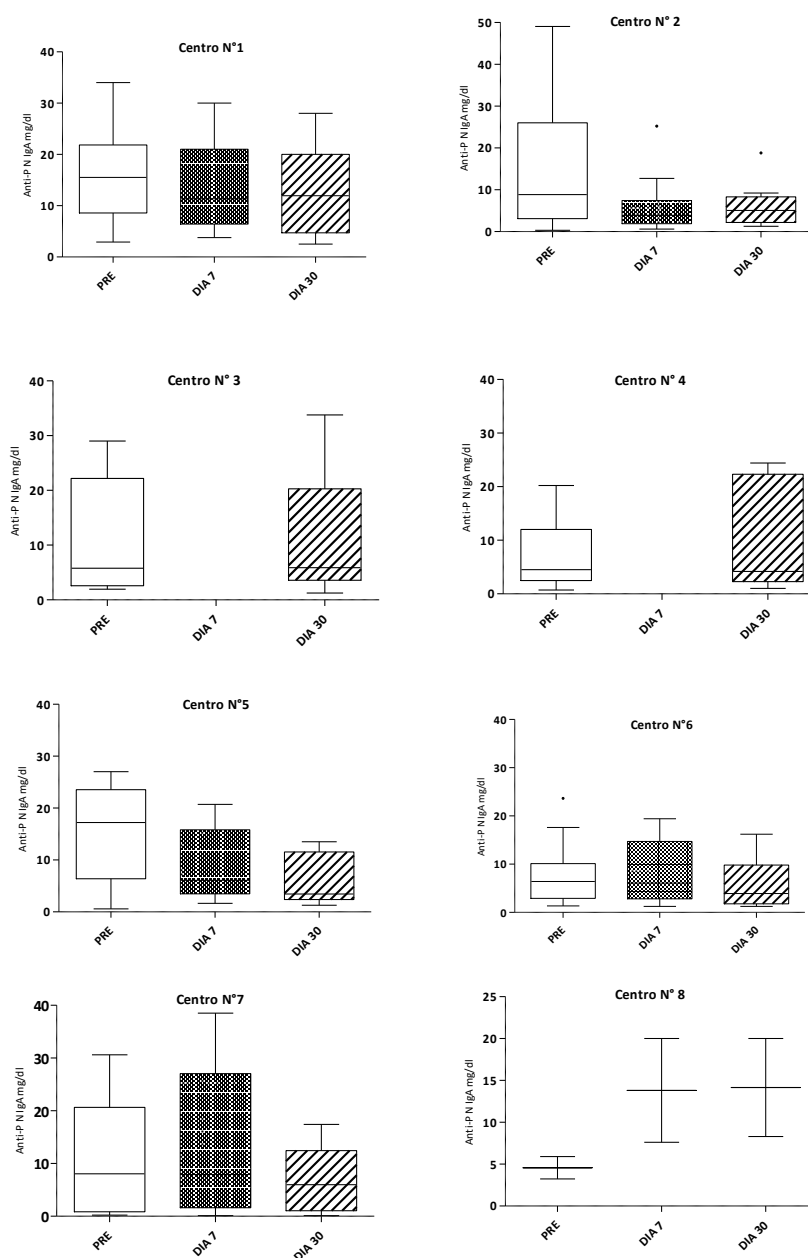


Figura N° 35. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgA pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

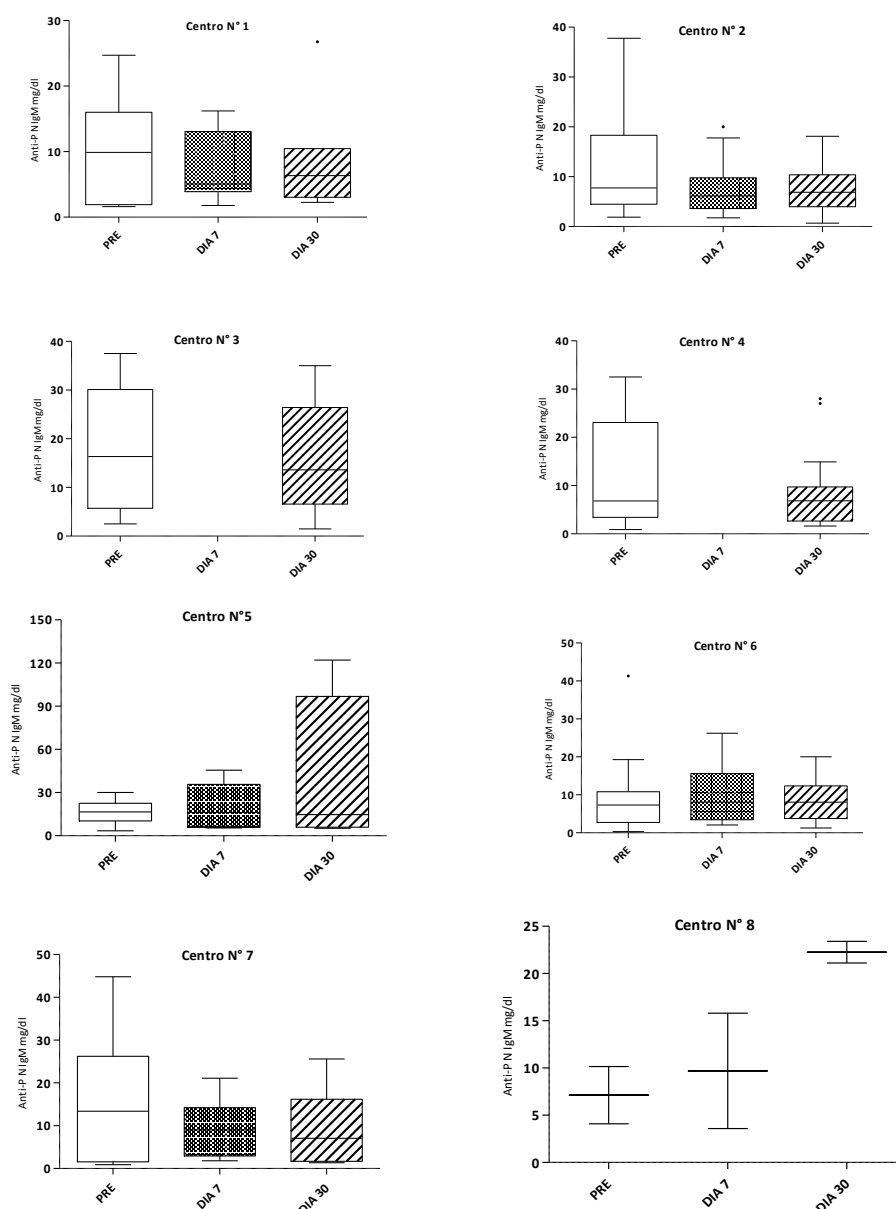


Figura N° 36. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgM pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

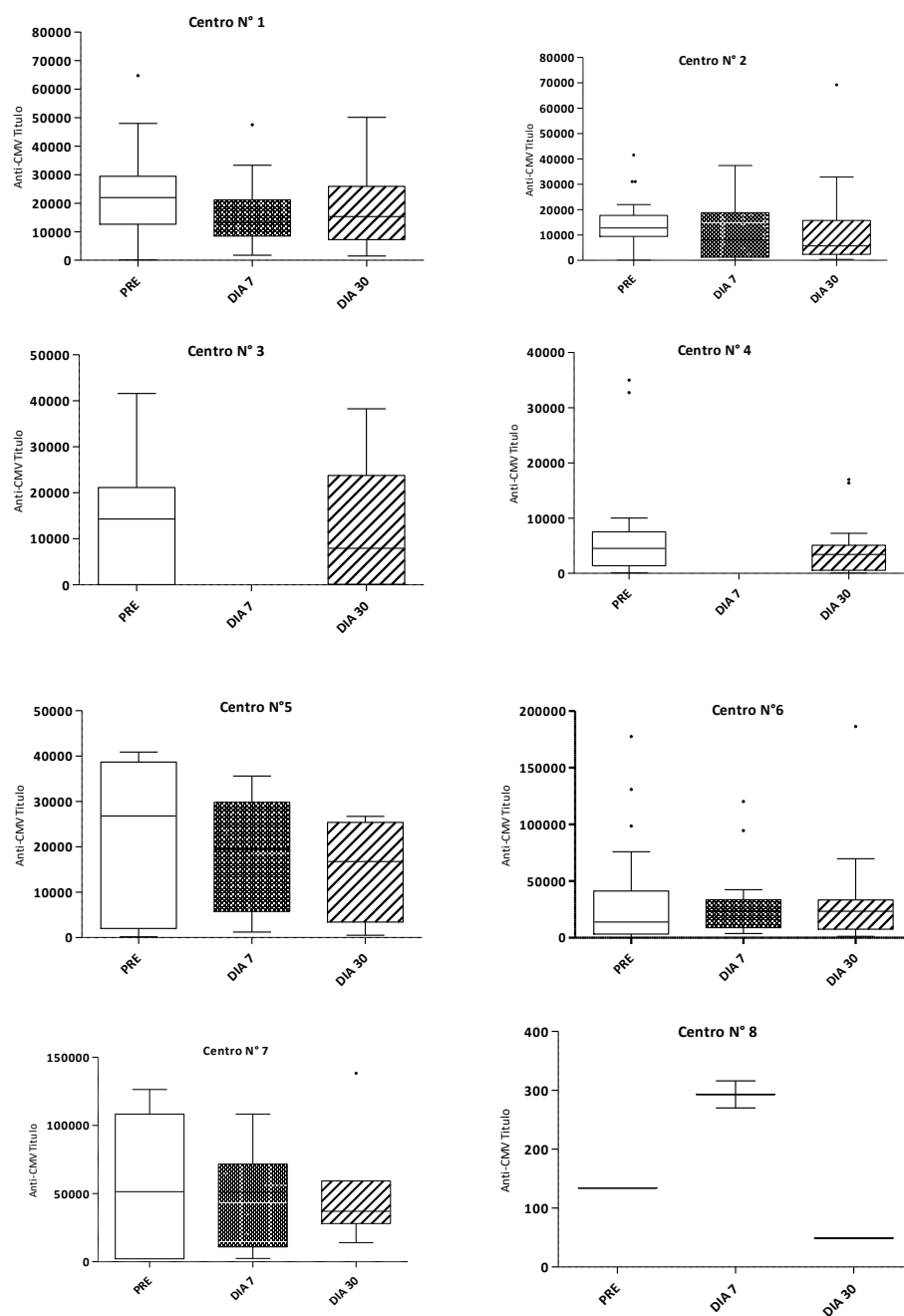


Figura N° 37. Cinética de los niveles de anticuerpos anti CMV IgG pre y post trasplante cardíaco de los 8 centros participantes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Centro N°1) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°2), Hospital Universitario La Fe; Valencia (Centro N°3), Complejo Hospitalario Universitario La Coruña (Centro N°4). Hospital Clínico Universitario Valladolid (Centro N°5), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Centro N° 6), Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°7) y Hospital Universitario de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona (Centro N°8)

5.3 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN SEVERA

Se realizó un análisis de los biomarcadores inmunológicos de pacientes trasplantados de corazón en diferentes puntos de corte destacando que solo un 14,1% de los pacientes presentaba una HGG pre trasplante con valores de IgG inferior a 600 mg/dl mientras a día 7 y 30 post trasplante se elevó a un 44,2 % y 63,4% respectivamente. La prevalencia de alteraciones inmunológicas en la cohorte se presenta en la tabla N° 33.

Tabla N° 33. Alteraciones inmunológicas de estudio multicéntrico en receptores de trasplante de corazón

Variable	Número	(%)
Hipogammaglobulinemia pre TC IgG (< 600 mg/dl)	24	(14.1)
Hipogammaglobulinemia pre TC IgA (< 80 mg/dl)	9	(5.29)
Hipogammaglobulinemia pre TC IgM (< 30 mg/dl)	7	(4.12)
C3 pre-TC < 126 mg/dL*	77	(45.3)
C4 pre-TC < 20 mg/dL	24	(14.2)
Día 7 IgG hipogammaglobulinemia (< 600 mg/dl)	65	(44.2)
Día 7 IgA hipogammaglobulinemia (< 80 mg/dl)	9	(6.12)
Día 7 IgM hipogammaglobulinemia (< 30 mg/dL)	9	(6.12)
Día 7 C3 hipocomplementemia (< 80 mg/dL)	31	(21.09)
Día 7 C4 hipocomplementemia (< 20 mg/dL)	65	(44.2)
Día 30 IgG < 450 mg/dL*	21	(14.79)
Día 30 IgM < 50 mg/dL*	34	(23.94)
Día 30 C3 hipocomplementemia (< 90 mg/dL*)	16	(11.27)
Hipogammaglobulinemia post TC IgG (< 700 mg/dl) **	110	(77.6)
Hipogammaglobulinemia post TC IgG (< 600 mg/dl) **	90	(63.4)
Hipogammaglobulinemia post TC IgG (< 500 mg/dl) **	54	(38.02)
Hipogammaglobulinemia post TC IgG (< 400 mg/dl) **	23	(32.9)

*Cut-off fue establecido por análisis de curva de ROC.

**Alteraciones inmunológicas detectadas en los puntos de estudio pre, 7 y 30 días post trasplante.

Durante el estudio 53 pacientes (31,8%) desarrollaron al menos un episodio de infección severa post trasplante. El tiempo promedio para la primera infección fue de 65 días. La mayoría de las infecciones (77%) ocurrió dentro de los 3 primeros meses post trasplante. En la tabla N°34 se observa un análisis comparando datos demográficos entre pacientes que desarrollaron infección y los que no, se observa similar concentración de proteínas y albúmina pre trasplante en ambos grupos.

Tabla N° 34. Datos demográficos y clínicos de pacientes trasplantados cardiacos con y sin infección

Variable	Infección (n=53)	Sin infección (n=117)	P valor
Edad, media (rango)	59.5 (20-73)	56.2 (19-73)	0.07
Sexo, masculino (%)	38 (71.7)	92 (78.6)	0.34
NYHA III o más, número (%)	48 (90.6)	100 (85.5)	0.36
Etiología del trasplante			
Miocardiopatía dilatada idiopática, número (%)	25 (47.2)	63 (53.8)	0.86
Isquémica número (%)	17 (32.1)	37 (31.6)	0.64
Valvular, número (%)	2 (3.8)	7 (5.9)	0.64
Congénita, número (%)	2 (3.8)	5 (4.3)	0.67
Proteínas totales pre trasplante g/dL, media±DS	6.49 ± 0.95	6.78 ± 1.04	0.17
Albumina pre trasplante, g/dL, media ±DS	3.79 ± 0.56	3.99 ± 0.65	0.11
Donante edad, media (rango)	37.8 (15-60)	38.2 (16-62)	0.83
Tranplante urgente, número (%)	17 (32.1)	24 (20.5)	0.12
Terapia de inducción, número (%)	49 (92.5)	98 (83.8)	0.21
Mantenimiento, tacrolimus, número (%)	39 (73.6)	68 (58.1)	0.15
Mantenimiento, ciclosporina, número (%)	13 (24.5)	41 (35)	0.053
Cefalosporina pre trasplante, número (%)	45 (84.9)	88 (75.2)	0.76
Dispositivo soporte mecánico, número (%)	5 (9.43)	6 (5.13)	0.29
Ventilacion mecánica, número (%)	7 (13.2)	16 (13.6)	0.93
Muerte, número (%)	11 (20.8)	15 (12.8)	0.18

NYHA: New York Heart Association

(III-Limitación marcada de la actividad física. IV- Incapacidad de cualquier actividad física sin síntomas.) DS: desviación standar.

La distribución de los microorganismos identificados en el primer episodio infeccioso se presenta en la tabla N° 35, donde se observa un claro predominio de *Pseudomona aeruginosa* en el caso de infección bacteriana y de infección por CMV para infección viral.

Tabla N° 35. Microorganismos identificados durante el primer episodio de infección severa

Tipo de infección	N
Bacteria	33
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Streptococcus viridans</i>	1
Combinados	6
Otros	5
Viral	16
Enfermedad CMV	16
Fúngica	4
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	1
<i>Aspergillus flavus</i>	1

Al realizar una comparación entre pacientes que desarrollaron infección bacteriana versus los que no pretrasplante y a la semana podemos observar que los títulos de anticuerpos anti pneumococo (anti PN) fueron más bajos en pacientes con infección bacteriana. Lo mismo ocurrió en pacientes que desarrollaron infección por CMV en relación con los respectivos anticuerpos específicos anti CMV, figura N°38.

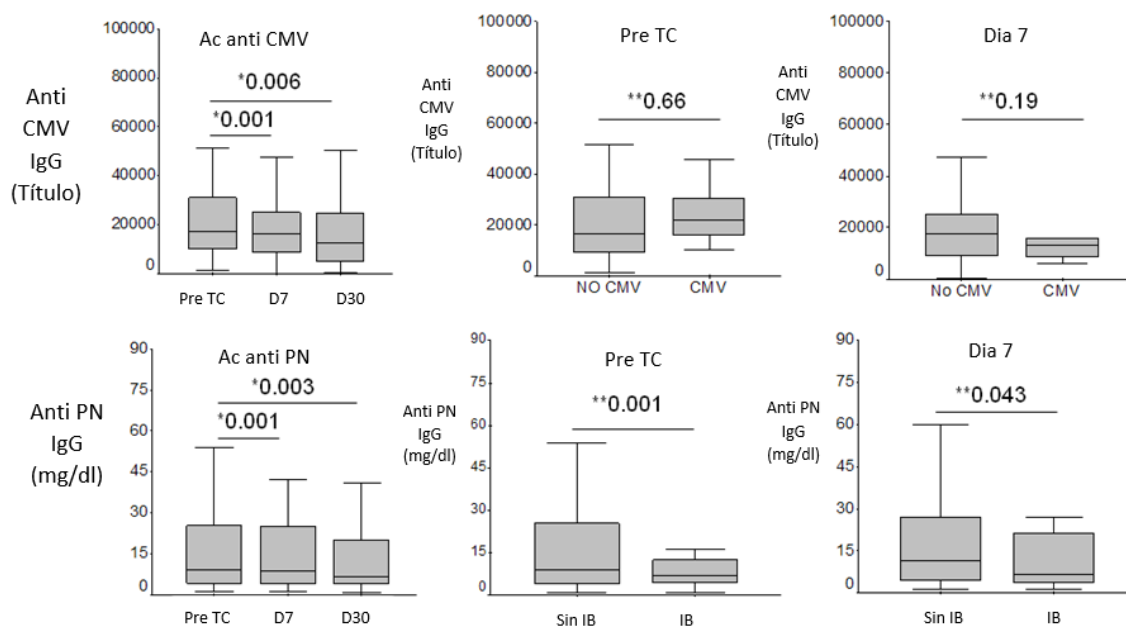


Figura N° 38. Niveles de anticuerpos anti pneumococo (anti PN) y títulos de anticuerpos anti CMV IgG

Los pacientes de más de 50 años presentaron un mayor riesgo de infección severa. Variables como el tiempo de intubación y permanencia en la unidad de cuidados intensivos post trasplante también fue un factor de riesgo significativo de infección. Se observó un incremento de riesgo de infección en pacientes que presentaban diabetes y en los casos de pacientes con serología negativa para CMV que recibieron trasplante de donantes con serología positiva, así como pacientes con un tiempo de circulación extracorpórea prolongado. Los pacientes que fueron tratados con tacrolimus presentaron un mayor riesgo de infección.

Al combinar variables como HGG IgG <600mg/dl y niveles de C3 disminuidos (hipocomplementemia), el riesgo de infección aumenta. Una semana post trasplante la presencia de HGG e HC con niveles de C3 <80 mg/dl y C4 < 20mg/dl fue factor de riesgo significativo de infección severa. Al mes post trasplante un nivel bajo de IgG con un punto de corte de < 450 mg /dl establecido por análisis de curva de ROC fue asociado con riesgo de infección, así como niveles bajos de IgM y C3. El riesgo de desarrollo de infección se presenta en la tabla N° 36.

Tabla N° 36. Factores de riesgo inmunológicos y clínicos en el desarrollo de infecciones severas

Variable	Sen	Esp	Odds ratio**	IC95%	P
Centro participante	-	-	0.91	0.79-1.04	0.17
Factores de Riesgo pre-trasplante					
Edad > 50 años*	87.5	29.7	3.30	1.19-9.18	0.022***
Sexo: hombre vs mujer	-	-	1.57	0.71-3.44	0.26
Diabetes mellitus pre-TC	38.8	78	2.21	0.95-5.13	0.065
Ventilación mecánica pre-TC	-	-	1.13	0.44-2.90	0.79
Infecciones pre-TC	-	-	0.87	0.26-2.81	0.82
Fallo renal pre-TC (creatinina > 2.5 mg/dL)	-	-	1.27	0.43-3.79	0.66
Mantoux positivo	-	-	0.99	0.458-2.184	0.98
Hipoalbuminemia pre trasplante (<3.4 g/dL)	-	-	1.72	0.61-4.83	0.30
Factores de riesgo del donante					
Sexo: hombre vs mujer	-	-	0.99	0.47-2.06	0.97
Edad > 50 años*	-	-	0.67	0.17-2.70	0.57
Tiempo en UCI del donante > 5 días*	-	-	1.63	0.70-3.78	0.26
Factores de riesgo del trasplante					
Re trasplantate	-	-	1.06	0.09-11.97	0.96
Trasplante urgente	-	-	1.53	0.71-3.31	0.28
Discordancia CMV receptor (-)/Donante (+)	12	96	3.45	0.92-12.85	0.07
Uso de asistencia ventricular	-	-	1.44	0.63-3.27	0.38
Tiempo de isquemia > 220 minutos*	-	-	1.47	0.69-3.09	0.31
Tiempo de CEC > 127 minutos*	61	55	2.01	0.94-4.29	0.07
Tiempo de Intubación > 14 horas*	69	64	3.87	1.77-8.48	0.0007***
Tiempo en UCI > 6 días*	67	63	3.55	1.64-7.67	0.0013***
Inducción: Basiliximab vs daclizumab	-	-	0.74	0.30-1.81	0.51
Inducción: Metilprednisolona	-	-	0.84	0.36-1.96	0.68
Mantenimiento: Ciclosporina	74.5	56	0.42	0.19-0.93	0.032***
Mantenimiento: Tacrolimus	-	-	1.76	0.84-3.71	0.13
Profilaxis anti CMV (Si vs no)	-	-	1.44	0.58-3.43	0.44
Ganciclovir vs valganciclovir	-	-	2.52	0.73-8.69	0.14
Fallo de injerto post-TC	-	-	0.87	0.38-1.98	0.74
Rechazo agudo celular	-	-	1.09	0.46-2.56	0.84
Factores de riesgo inmunológico					
Hipogammaglobulinemia IgG Pre-TC	22	90	2.66	1.06-6.63	0.036***
Complemento C3 < 126 mg/dL Pre-TC*	60	60	2.22	1.06-4.62	0.032***
Hipogammaglobulinemia IgG día 7	59	65	2.71	1.11-6.62	0.028***
Hipocomplementemia C3 día 7 (< 80 mg/dL)	39	89	5.53	1.84-16.54	0.0023***
Hipocomplementemia C4 día 7 (< 20 mg/dL)	58	64	1.98	1.03-5.05	0.045***
IgG < 450 mg/dL día 30*	23	91	3.24	1.14-9.19	0.027***
IgM < 50 mg/dL día 30*	38	82	2.62	1.08-6.32	0.033***
C3 < 90 mg/dL* día 30	19	93	3.14	1.01-9.73	0.047***
IgG < 600 mg/dL y C3 < 80 mg/dL	30	93	5.52	1.57-19.38	0.007***

*Punto de corte por curva ROC. **Análisis bivariante tras ajuste por la variable centro.

***Factores de riesgo significativos para desarrollo de infección grave. CEC: Circulación extracorporea. Pre-TC: Pre trasplante cardiaco. Post-TC: Post trasplante cardiaco. Sen Sensibilidad. Esp Especificidad.

5.3.1 Análisis multivariado y creación de una escala inmunológica

La tabla N° 37 presenta los resultados de un análisis multivariado para la cohorte de pacientes trasplantados cardíacos respecto de factores inmunológicos que independientemente se asociaron con riesgo elevado de infección severa; teniendo en cuenta para el ajuste, edad (>50 años), número de días en UCI, uso de ciclosporina y centro participante. La HGG IgG a día 7 y 30 post trasplante y la HC C3 a día 7 postrasplante continúan siendo un factor de riesgo significativo.

Se creó una escala inmunológica donde las odds ratio se utilizaron para determinar el número de puntos asignados a cada factor de riesgo individual temprano analizados (pre y post trasplante a día 7) con una alta especificidad (>80 %; IgG pre trasplante <600 mg/dl=2 puntos, discordancia receptora CMV (-) /donante (+) = 3 puntos, IgG a día 7 <600 mg/dL= 2 puntos y C3 a día 7 <80 mg/dL=5 puntos). El análisis de curva ROC muestra máxima eficiencia con una puntuación \geq a 4 para punto de corte de infección severa. Después de realizar un ajuste de acuerdo con factores de riesgo clínicos, un score inmunológico \geq a 4 indica 11 veces mayor riesgo de desarrollar infección severa durante los 6 primeros meses post trasplante. La puntuación para el riesgo de infección severa obtenida fue: infección severa desarrollada en 15,6% de pacientes con 0 puntos, 32,2% de pacientes con 1 a 3 puntos; y 61,1% de pacientes con \geq a 4 puntos (test Chi x2 de 2 colas; p=0.003).

Tabla N° 37. Análisis multivariado de regresión logística de factores de riesgo inmunológicos para el desarrollo de infección grave

Variable	Odds ratio**	95%CI	P valor
Hipogammaglobulinemia pre TC (< 600 mg/dL)	1.88	0.54-6.14	0.325
C3 pre-TC < 126 mg/dL*	1.56	0.61-4.01	0.351
Hipogammaglobulinemia IgG a día 7 (< 600 mg/dL)	4.39	1.32-14.61	0.015
Hipocomplementemia C3 a día 7 (< 80 mg/dL)	5.81	1.28-26.40	0.022
Hipocomplementemia C4 a día 7 (< 20 mg/dL)	1.09	0.31-3.90	0.88
Hipogammaglobulinemia IgG a día 30(< 450 mg/dL*)	3.99	1.09-14.56	0.036
Hipogammaglobulinemia IgM a día 30(< 50 mg/dL)	2.68	0.92-7.83	0.071
Hipocomplementemia C3 a día 30 (< 90 mg/dL*)	1.66	0.43-6.41	0.46
Perfil día 7: IgG < 600 mg/dL y C3 < 80 mg/dL	7.40	1.48-37.03	0.014
Puntuación inmunológica score ≥ 4	11.0	2.68-45.07	0.0009

*Cut-off fue establecido por análisis de curva, ** Después del ajuste para el tratamiento con ciclosporina, edad > 50 años, tiempo en unidad de cuidados intensivos > 6 días y centro participante. Odds ratios fue usada para determinar el número de puntos asignados a cada uno de los 4 factores de riesgo individual de score inmunológico (Pre trasplante IgG <600 mg/dL= 2 puntos, discordancia receptora CMV (-) /donante (+) = 3 puntos, día 7 IgG <600 mg/dL= 2 puntos y día 7 C3 <80 mg/dL=5 puntos).

La figura N°39 muestra curvas de sobrevida Kaplan Meier con monitorización inmunológica a día 7 post trasplante hasta la ocurrencia de infección severa, de acuerdo con los niveles predictivos inmunológicos.

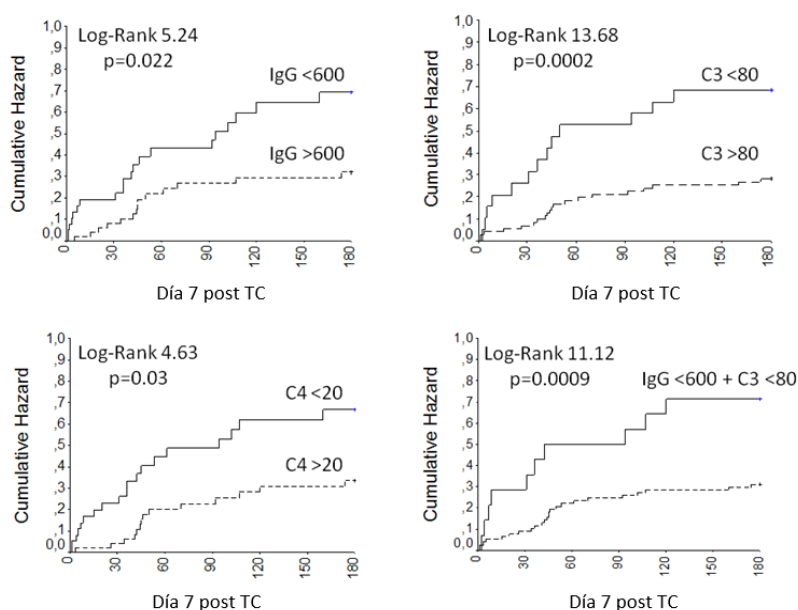


Figura N° 39. Curvas Kaplan Meier mostrando el riesgo acumulado de infección severa durante el seguimiento de biomarcadores a día 7 post trasplante (IgG mg/dl, C3 mg/dl y C4 mg/dl).

5.3.2 Factores de riesgo inmunológico para infecciones específicas

Para este análisis se tuvo en cuenta la prevalencia de la primera infección específica detectada. Un total de 33 pacientes presentó una infección bacteriana severa.

Al realizar el análisis de regresión invariado se identificó como factores de riesgo inmunológico para el desarrollo de infecciones bacterianas severas una HGG IgG <600mg/dl, HC de C3 y C4 a día 7 post TC y niveles de IgG <500mg/dl e HC a día 30 post TC, como se observa en el tabla N° 38.

Tabla N° 38. Factores de riesgo clínico e inmunológico para el desarrollo de infección bacteriana severa.

Variable	Sen (%)	Esp (%)	Odds ratio**	95%CI	P valor
Centro participante	-	-	0.99	0.85-1.16	0.96
Edad > 50 años*	-	-	2.21	0.71-6.89	0.17
Sexo: masculino vs femenino	-	-	0.87	0.33-2.27	0.77
Diabetes mellitus pre-TC	45	74	2.11	0.80-5.57	0.13
Trasplante urgente	-	-	1.79	0.74-4.34	0.19
Infecciones pre-TC	-	-	2.05	0.65-6.49	0.22
Falla renal pre TC (creatinina > 2.5 mg/dl)	-	-	1.71	0.55-5.26	0.35
Vacuna polisacárido neumococo (23 serotipos) pre TC			0.52	0.22-1.26	0.15
Dispositivo asistencia ventricular	-	-	1.33	0.51-3.52	0.56
Discordancia CMV receptor (-)/ donante (+)	25	96	1.08	0.22-5.38	0.93
Tiempo de isquemia > 220 minutos*	-	-	1.70	0.68-4.23	0.25
Tiempo de circulación extracorpórea > 127 minutos*	-	-	2.11	0.82-5.41	0.12
Tiempo de intubación > 14 horas*	69	45	3.02	1.20-7.62	0.019
IgG Pre-TC < 750 mg/dl*	36	82	1.04	0.31-3.49	0.94
Tiempo en unidad de cuidados intensivos > 6 días*	47	51	6.04	2.09-17.50	0.009
Inducción: Basiliximab vs daclizumab	-	-	0.57	0.22-1.41	0.24
Inducción: Metilprednisolona	80	44	0.92	0.35-2.42	0.86
Mantenimiento: Ciclosporina	-	-	0.39	0.15-1.06	0.06
Mantenimiento: Tacrolimus	-	-	1.32	0.55-3.18	0.53
Rechazo celular agudo	-	-	0.94	0.34-2.58	0.89
Anti-PN IgG Pre-TC < 20 mg/dl	85	36	3.34	0.93-12.03	0.065
Hipogammaglobulinemia IgG día 7(< 600 mg/dl)	80	59	3.29	1.11-9.71	0.031
Hipocomplementemia C3 día 7(< 80 mg/dl)	50	82	3.30	1.05-10.38	0.041
Hipocomplementemia C4 día 7(< 20 mg/dl)	-	-	4.26	1.36-13.40	0.013
Perfil día 7 IgG < 600 mg/dL y C3 <80 mg/dl	40	86	20.8	5.61-77.02	<0.0001
Hipogammaglobulinemia IgG día 30(< 500 mg/dl*)	50	83	2.78	1.01-7.66	0.047
Hipogammaglobulinemia IgA día 30 (< 80 mg/dl)	43	91	2.21	0.61-8.009	0.22
Hipocomplementemia C3 día 30 (< 80 mg/dl)	21	97	5.56	1.04-29.72	0.045
Hipocomplementemia C4 día 30(< 20 mg/dl)	-	-	3.39	1.14-10.09	0.027
Anti-PN IgG día 7 y día 30 < 5 mg/dl	69	75	6.83	2.68-17.41	0.0001

*Cut-off establecidos por curva ROC. **Análisis bivariado después de ajustar por centro participante.

El factor de riesgo independiente para infección bacteriana severa después de ajustarlo de acuerdo con factores de riesgo clínico fue HGG IgG e HC C3 a día 7 y niveles de IgG < 500 mg/dl a día 30 post trasplante cardíaco. Se identificaron 2 perfiles de inmunidad humoral que demostraron estar asociados más fuertemente con riesgo de infección bacteriana: presencia de HGG e HC a una semana, mantenimiento de niveles bajos de respuesta anti polisacárido de neumococo, definidos como niveles de anticuerpos anti PN < 5 mg/dl a día 7 y 30 post trasplante cardíaco, como se observa en la tabla N° 39.

Tabla N° 39. Análisis de regresión logística multivariado de factores de riesgo inmunológico para el desarrollo de infección bacteriana severa

Variable	Odds-ratio**	95%CI	P valor
Hipogammaglobulinemia IgG día 7(<600 mg/dl)	3.36	1.13-9.97	0.0292
Hipocomplementemia C3 día 7 (<80 mg/dl)	3.59	1.05-12.24	0.041
Hipogammaglobulinemia IgG día 30 (<500 mg/dl*)	1.73	0.55-5.42	0.35
Hipocomplementemia C3 día 30 (<80 mg/dl)	9.47	1.14-78.77	0.0375
Perfil anti PN <5 mg a día 7 y 30 post TC***	14.82	3.44-63.77	0.0003
Perfil a día 7 IgG < 600 mg/dl y C3 < 80 mg/dl	12.37	3.38-45.28	0.0001

*Cut-off fué establecido por análisis curva ROC; **Después de ajustar las siguientes variables: Tiempo en unidad de cuidados intensivos > 6 días y centro participante. *** Después de ajustar las siguientes variables: Tiempo en unidad de cuidados intensivos > 6 días, vacuna anti neumocócica y centro participante.

Por su parte el CMV resultó ser la primera complicación infecciosa viral en 16 pacientes durante el periodo de estudio. La media de tiempo desde el trasplante hasta el desarrollo de infección por CMV fue de 103 días (con intervalo de 44 a 180 días) y se presenta en la tabla N° 40.

El factor de riesgo inmunológico independiente para enfermedad por CMV postrasplante fue HGG IgG y bajos niveles de títulos anti CMV a día 7; niveles IgG < 500mg/dl, niveles IgA < 80 mg/dl y niveles C3 < 80 mg/dl a un mes post trasplante.

Resulta interesante observar que un menor título de anticuerpos anti CMV fue un factor de riesgo independiente después de realizar un ajuste de acuerdo con el estado serológico CMV discordante, establecido como el factor de riesgo clásico para la enfermedad por CMV. El análisis de regresión logística multivariado para factores de riesgo en el desarrollo de enfermedad por CMV se presenta en la tabla N°41.

Tabla N° 40. Factores de riesgo clínico e inmunológico para el desarrollo de enfermedad por CMV.

Variable	Sen (%)	Esp (%)	Odds ratio**	95%CI	P valor
Centro participante	-	-	0.89	0.69-1.14	0.37
Edad > 50 años* (%)	-	-	1.31	0.35-4.93	0.69
Sexo: masculino vs femenino (%)	-	-	0.74	0.19-2.78	0.65
Diabetes mellitus pre TC (%)	45	74	2.37	0.66-8.44	0.18
Trasplante urgente (%)	-	-	0.86	0.26-2.88	0.81
Infección pre TC (%)	-	-	1.99	0.25-16.31	0.52
Falla renal pre TC (% creatinina > 2.5 mg/dL)	-	-	1.22	0.24-6.04	0.81
Dispositivo de asistencia ventricular (%)	-	-	1.18	0.35-3.97	0.79
Serología negativa para VEB (%)	-	-	1.28	0.29-5.56	0.74
Serología positiva CMV donante (%)	-	-	2.22	0.45-10.82	0.32
Serología CM receptor (% negativa vs positiva)	37.5	88	4.96	1.54-16.02	0.0074
Discordancia CMV receptor (-) /Donante (+)	25	96	8.33	1.97-35.24	0.0040
Tiempo isquemia > 220 minutos* (%)	-	-	0.79	0.27-2.35	0.67
Tiempo circulación extracorpórea >127 minutos* (%)	-	-	1.59	0.53-4.77	0.41
Tiempo intubación > 14 horas* (%)	69	45	2.82	0.78-10.14	0.11
IgG pre-TC<750 mg/dL* (%)	36	82	2.32	0.67-8.07	0.18
Tiempo en unidad cuidado intensivo > 6 días*	47	51	0.91	0.31-2.67	0.86
Inducción: Basiliximab vs Daclizumab (%)	-	-	0.48	0.16-1.47	0.20
Inducción: Metilprednisolona (%)	80	44	3.11	0.84-11.59	0.09
Mantenimiento: Ciclosporina (%)	-	-	1.07	0.32-3.57	0.90
Mantenimiento: Tacrolimus (%)	-	-	1.68	0.54-5.22	0.37
Uso profilaxis anti CMV (si vs no, %)	-	-	0.87	0.21-3.66	0.85
Ganciclovir vs Valganciclovir	-	-	0.66	0.11-4.14	0.66
Rechazo celular agudo (%)	-	-	1.08	0.27-4.40	0.91
Hipogammaglobulinemia IgG día 7(< 600 mg/dl)	80	59	7.25	1.47-35.71	0.014
Título anti CMV día 7 < 15 000* (%)	75	61	4.66	1.13-19.16	0.033
Hipocomplementemia C3 día 7 (< 80 mg/dl)	50	82	4.15	0.99-17.41	0.051
Hipocomplementemia C4 día 7 (< 20 mg/dl)	-	-	1.56	0.37-6.45	0.53
IgG <600 mg/dL y C3 < 80 mg/dl a día 7(%)	40	86	4.19	1.0048-17.55	0.049
Hipogammaglobulinemia IgG día 30(< 500 mg/dl*)	50	83	4.94	1.54-15.83	0.0071
Hipogammaglobulinemia IgA día 30 (< 80 mg/dl)	43	91	6.82	1.97-23.67	0.0025
Hipocomplementemia C3 día 30(< 80 mg/dl)	21	97	8.90	1.59-49.63	0.013
Título anti CMV día 30 < 12 000* (%)	-	-	2.73	0.69-10.78	0.15
IgG <600 mg/dL y C3 < 80 mg/dl a día 30 (%)	36	95	11.33	2.75-46.63	0.0008

*Cut-off fue establecido por análisis curva ROC. **Análisis bivariado después de ajustar de acuerdo con centro participante.
Sen: sensibilidad. Esp: Especificidad.

Tabla N° 41. Análisis regresión logística multivariado de factores de riesgo inmunológico para el desarrollo de enfermedad por CMV.

Variable	Odds-ratio**	95%CI	P valor
Hipogammaglobulinemia IgG día 7 (<600 mg/dl)	6.96	1.34-36.04	0.021
Título anti CMV día 7<15000*	8.53	1.57-46.22	0.013
Hipocomplementemia C3 a día 7 (<80 mg/dl)	3.35	0.81-13.90	0.095
Perfil día 7day 7: IgG < 600 mg/dl and C3 < 80 mg/dl	3.73	0.83-16.76	0.085
Hipogammaglobulinemia IgG día 30 (<500 mg/dL*)	8.91	2.15-36.84	0.0025
Hipogammaglobulinemia IgA día 30(<80 mg/dL*)	17.08	2.84-102.61	0.0019
Hipocomplementemia C3 dia 30(<80 mg/dL*)	13.26	1.93-90.88	0.0085
Estatus serología discordante CMV (D+/R-) ***	7.03	0.24-207.33	0.26

*Cut-off fue establecido por análisis curva ROC; **Después de ajustar para las siguientes variables clínicas: Discordancia serología CMV estatus de donante (D) y receptor (R), uso metilprednisolona en protocolo de inducción y centro participante. ***Después de ajustar IgG a día 7 <600 mg/dL, uso metilprednisolona en protocolo de inducción y centro participante.

5.3.2.1 Infecciones letales tempranas

Durante las primeras 2 semanas post trasplante 8 pacientes (4,7%) murieron debido a infecciones. Estos pacientes registraron valores significativamente más bajos de C3 y de anticuerpos anti PN pre trasplante, se observó también una tendencia hacia la baja de niveles de IgA y C4. 4 de 11 pacientes (36,4%) requirió dispositivo mecánico previo desarrollando infección con causal de muerte, comparado con solo 4 de 159 (2,5%) trasplantados cardiacos que no utilizó dispositivo de asistencia ventricular. La edad del donante fue significativamente más alta en estos pacientes (52+-4 vs 40+-12, p=0.032).

5.4 ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE BIOMARCADORES ENTRE CENTROS

PARTICIPANTES

Se realizó un total de 122 determinaciones de IgG y 170 de C3 en los centros participantes en este estudio multicéntrico. Las determinaciones pre y postrasplante fueron correlacionadas con valores obtenidos después de evaluar las mismas muestras de suero en el centro coordinador, evidenciando una buena correlación, lo cual es extrapolable a los demás biomarcadores evaluados (IgA, IgM, C4) la que se presenta en la figura N°40.

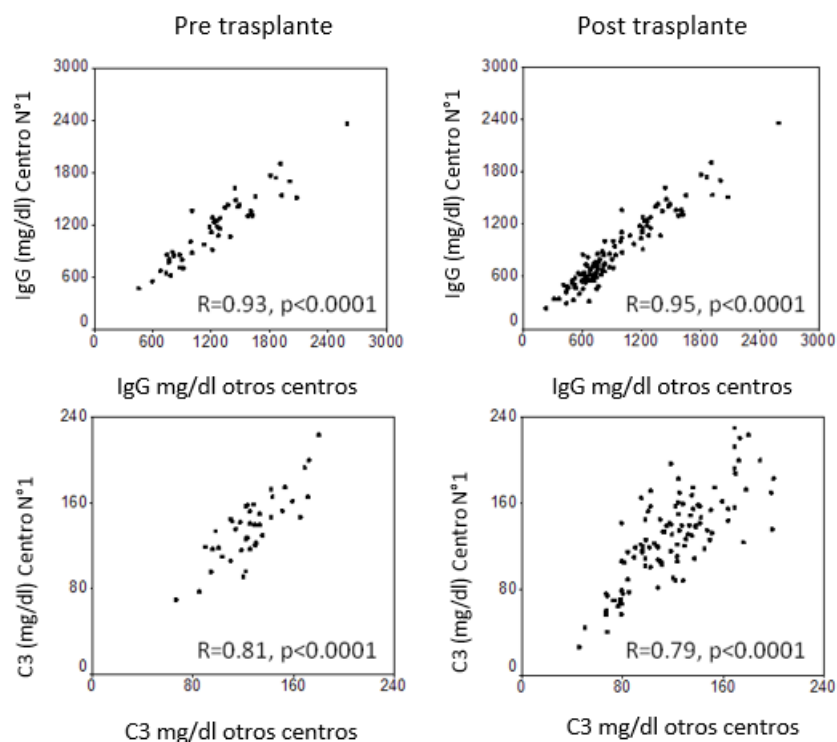


Figura N° 40. Evaluación de reproductibilidad de biomarcadores IgG y C3

5.5 ENSAYO CLÍNICO PARA PACIENTES TRASPLANTADOS DE CORAZÓN CON HGG

Este estudio se incluyó como parte de la tesis como un paso más en el proceso de validación del rol de la HGG IgG. Para este ensayo se reclutaron 12 pacientes trasplantados de corazón con HGG IgG < 500 mg/dL. Estos datos fueron comparados con los de 13 receptores con HGG postrasplante que no fueron incluidos en el ensayo clínico y con los de 11 receptores que no desarrollaron HGG. De los 12 receptores del corazón que ingresaron al ensayo para el tratamiento con IGIV, 9 completaron todas las evaluaciones del estudio. La mediana del tiempo de seguimiento en la cohorte de estudio completo después de la detección de HGG o el nivel de IgG más bajo en el caso de pacientes sin HGG fue de 179 días (percentil 25 172 días, percentil 75 183 días). Durante el seguimiento, murieron 3 pacientes tratados con IGIV. Las causas de muerte incluyeron fracaso del injerto primario después del trasplante (n = 1) complicaciones postoperatorias y shock séptico (n = 2). Tres pacientes con HGG, pero sin IGIV, murieron en el período posterior al trasplante después de la detección de HGG. Las causas de muerte en estos

3 casos fueron shock séptico (n = 2), complicaciones postoperatorias y bacteriemia (n = 1). No falleció ningún paciente sin HGG durante el seguimiento.

Las características de los participantes se muestran en la tabla N°42. La edad media fue de 54 años (rango, 23-70 años) y 7 pacientes (58%) eran varones y de raza blanca. Siete pacientes se sometieron a un trasplante cardíaco por cardiopatía isquémica, 3 por miocardiopatía dilatada, 1 por cardiopatía congénita y 1 por displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Once pacientes fueron seropositivos para el CMV. Todos los participantes del estudio recibieron Ganciclovir o Valganciclovir para profilaxis contra CMV. Once pacientes recibieron la vacuna anti pneumocócica pretrasplante y 5 recibieron la vacuna contra la hepatitis B. El tiempo medio hasta la detección de HGG fue de 15 días (rango, 7-60 días, día 7, 58%). El nivel medio de IgG basal para la indicación en la visita 0 fue de 423 mg / dl (rango, 308-498 mg / dl). Tres pacientes desarrollaron HGG grave (IgG <400 mg / dl). El tiempo medio desde el trasplante hasta la primera dosis de IGIV fue de 15,4 días (rango 7-60 días: día 7, 50%). Se administraron un total de 56 dosis de IGIV. El tiempo medio de infusión de IGIV fue de 5,27 horas (3-7,50 horas).

Tabla N° 42. Características clínicas de pacientes reclutados para ensayo clínico

N	Edad	Sexo	V0 IgG	V7 IgG	TH	Inf	TI	Infección primaria	Otras infecciones	Complicaciones, intervenciones	Muerte	Causa muerte
1	52	M	498	-	24	No	-	-	-	Trasplante urgente, Insuficiencia primaria del injerto, necesidad de dispositivo de asistencia ventricular (Abiomed), empaque, retrasplante e insuficiencia primaria del injerto.	Si	Insuficiencia primaria del injerto después del retrasplante
2	44	M	421	710	45	No	-	-	-	-	No	-
3	51	F	410	618	16	No	-	-	-	Trasplante urgente	No	-
4	65	M	374	702	48	No	-	-	-	Trasplante urgente.	No	-
6	60	M	454	733	17	No	-	-	-	-	No	-
7	67	F	489	843	22	No	-	-	-	-	No	-
9	23	F	461	765	18	No	-	-	-	-	No	-
10	60	F	412	719	66	No	-	-	-	Fallo ventricular derecho, ECMO	No	-
12	51	M	308	824	61	No	-	-	-	Inducción globulina Anti-timocítica Severa linfopenia	No	-
5	60	F	440	-	20	Si	2	<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	-	Falla ventricular derecha, necesidad de dispositivo asistencia ventricular. (Abiomed), Cierre esternal, taponamiento cardíaco, ventilación mecánica prolongada.	Si	Insuficiencia de injerto, shock séptico
8	69	M	348	1310	200	Si	42	<i>Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa</i>	CMV infección CDAD	Trasplante urgente. Pre-HT: insuficiencia ventricular izquierda, necesidad de dispositivo de asistencia ventricular (Berlin Heart). Post-HT: ECMO, ventilación mecánica prolongada	No	-
11	70	M	456	-	40	Si	16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	Insuficiencia ventricular derecha, contrapulsación intra-aórtica del globo, herida que requiere empaque y reempaque, cierre esternal retardado, ECMO, insuficiencia hepática, linfopenia.	Si	Bacteriemia neumonía

CDAD: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. ECMO: oxigenación de la membrana extracorpórea. TC: Trasplante de corazón. Inf: resultado primario del ensayo clínico, es decir, infección que requirió terapia antimicrobiana IV. N: Orden de inclusión en el ensayo clínico. TH: tiempo de hospitalización desde el trasplante hasta el alta o muerte. TI: tiempo de V0 a la primera infección. V: visitas programadas del ensayo clínico.

Como era de esperar, la administración de IGIV aumentó los niveles de IgG y los títulos de anticuerpos específicos durante todo el período de tratamiento (figuras 41 y 42). Los niveles de IgG volvieron a la normalidad ($\text{IgG} > 750 \text{ mg/dl}$) en 7 de 9 pacientes (77,8%) que completaron el protocolo después de una media de 92 días (rango, 75-135 días) y una media de 3.9 dosis IGIV (rango, 3-7 dosis). El aumento de los niveles de IgG se mantuvo durante el seguimiento y los niveles regresaron a los valores previos al trasplante después de la visita 4 (día 90 del ensayo).

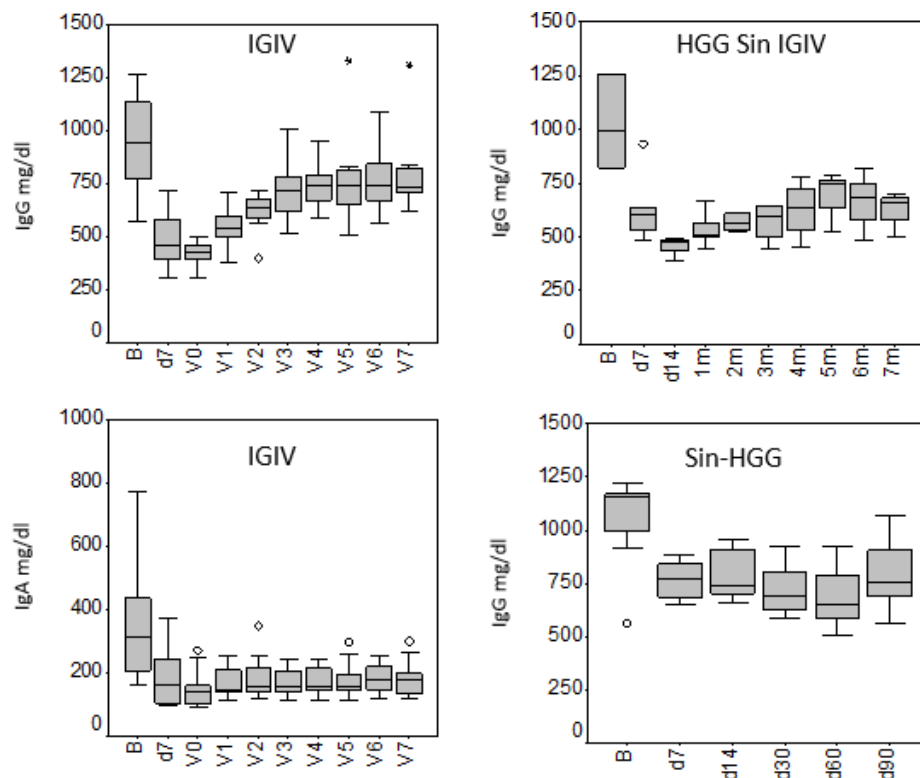


Figura N° 41. Biomarcadores inmunológicos. IGIV: pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa.

(IGIV) durante el ensayo clínico; Hipogammaglobulinemia (HGG) sin IGIV: Pacientes que desarrollaron inmunoglobulina G HGG, pero no fueron seleccionados para participar en el ensayo clínico; No HGG: 11 pacientes del grupo de tratamiento potencial que no desarrollaron HGG durante la fase de tamizaje. B, Pretrasplante; D, día tras el trasplante; M, mes tras el trasplante; V, visitas programadas del ensayo clínico. Las parcelas de la caja muestran valores medianos, cuartiles y valores extremos de parámetros. Los valores extremos en la parcela de la caja están marcados con un asterisco. Los valores extremos leves se marcan con un círculo

Se observó un aumento significativo de los títulos de anticuerpos anti CMV y anti *H. influenzae* cuando se compararon los valores basales con los detectados en la última visita (Figura 42). También se observó una tendencia hacia concentraciones aumentadas de anticuerpos anti-HBsAg después del tratamiento con IGIV. Los títulos de anticuerpos anti PN permanecieron estables después de la introducción de IGIV, sin disminución adicional. Los anticuerpos anti VVZ fueron estables durante el seguimiento.

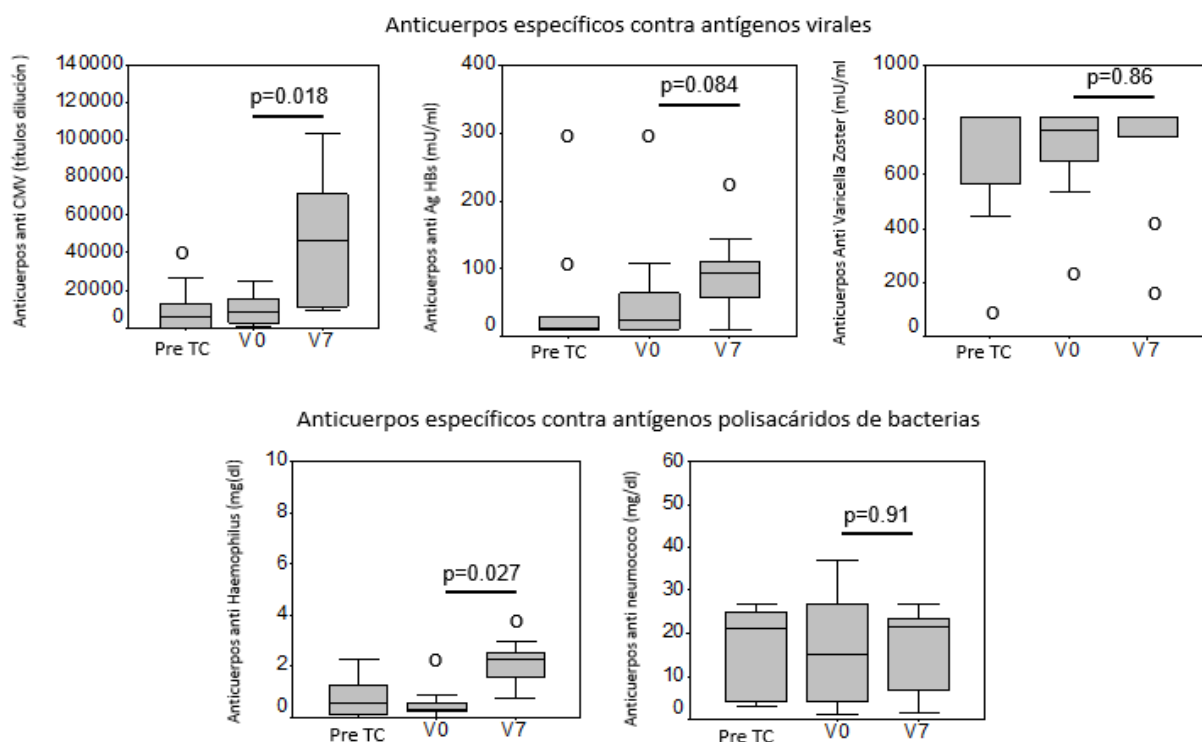


Figura N° 42. Anticuerpos específicos contra antígenos virales (paneles superiores). IgG específicos contra el polisacárido bacteriano (paneles inferiores).

Pre Tc, pre-transplante de corazón; V0, después de HT, antes de la primera dosis de inmunoglobulina intravenosa (IGIV); V7, última visita, 1 mes \pm 5 días después de las visitas al tratamiento. Anticuerpos anti-antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) (Ab) valor positivo > 10 mIU / mL; Gamma anti-varicela Ab: 10- 810 mIU / mL; Rango de anticuerpos contra Haemophilus influenzae Ab: 0,11-9,0 mg / L; Rango extendido anti-neumocócico Ab (procedimiento modificado): 1,3-127 mg / dL. Las parcelas de caja muestran valores medianos, cuartiles y valores extremos de parámetros. Los valores extremos leves se marcan con un círculo

Las características clínicas de los pacientes participantes del ensayo se presentan en la Tabla 43. En el momento de la detección de HGG, ninguno de los pacientes tenía una infección activa. Se detectó infección grave después de la detección de HGG en 3 de 12 (25%) pacientes tratados con IGIV, en 10 de 13 (77%) pacientes con HGG sin IGIV y en 2 de 11 (18%) pacientes sin HGG. El análisis de Kaplan-Meier indicó que los pacientes con HGG sin IGIV tenían tasas de supervivencia libre de infección severa significativamente más bajas que los pacientes tratados

con IGIV y los pacientes sin HGG (log-rank 15.31, $p = .0005$). El análisis de Kaplan-Meier (Figura N°43) realizado incluyendo el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la infección reveló resultados similares (log-rank 13.39, $p = 0.0012$). El riesgo alto para el desarrollo de infección grave fue de 4,58 (IC del 95%: 1,16-16,83, $p = 0.021$) para los pacientes con HGG sin IGIV frente a los pacientes tratados con IGIV. El odd ratio (OR) siguió siendo significativo después del ajuste por factores de riesgo potenciales, incluyendo la edad (OR 4,43, IC del 95%, 1,16-16,83, $p = 0.021$), uso previo de IGIV en pacientes con HGG sin IGIV (OR 4,50, IC del 95% 1,21-16,77, $p = 0.25$), presencia de otros criterios de exclusión o no adherencia al protocolo en pacientes con HGG sin IGIV (OR 4,59, IC 95% 1,25-16,83, $p = 0.022$), tiempo de isquemia (OR 5,81, IC 95% 1,21- 27,84, $p = 0.027$), dosis de prednisona en el momento de la HGG (OR 4,56, IC del 95%, 1,25-16,83, $p = 0.022$), tiempo transcurrido desde el trasplante hasta HGG (OR 4,59; IC del 95%: 1,25-16,83; $p=0.022$), y muerte durante el seguimiento (OR 4.04, IC del 95%: 1.07-15.22, $p = 0.039$), como se aprecia en la figura N° 43.

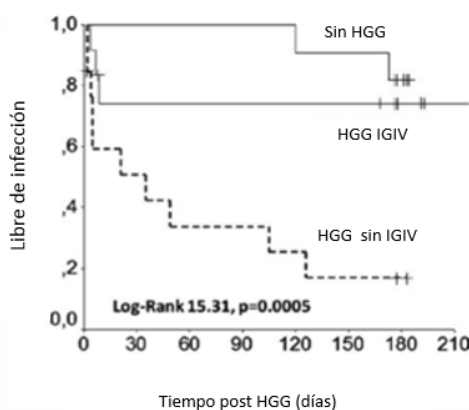


Figura N° 43. Kaplan-Meier muestra la ausencia de infección grave durante el seguimiento.

. Grupo "HGG IGIV" = 12 pacientes tratados con IGIV durante el ensayo clínico. Grupo "HGG no IGIV" = 13 pacientes con HGG que no fueron tratados con IGIV. Grupo "No HGG" = 11 pacientes que no tuvieron HGG durante el seguimiento. HGG = IgG <500 mg / dL durante el cribado post-trasplante. En pacientes no HGG, tiempo después del punto de estudio durante la fase de selección en la que se observaron los niveles más bajos de IgG después del trasplante. HGG, hipogammaglobulinemia; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; IgG, inmunoglobulina G

Tabla N° 43. Características clínicas de pacientes trasplantados cardiacos en ensayo clínico.

Parámetros	IGIV (n=12)	HGG SIN IGIV (n=13)	SIN-HGG (n=11)	P Valor ***
Edad (años, media±DS)	56±13	60±8	52±14	0.45 ^a , 0.42 ^b
Hombre N (%)	7 (58)	9 (69)	8 (72)	0.57 ^a , 0.47 ^b
Diabetes Pre-trasplante (%)	3 (25)	4 (30.7)	3 (27)	0.27 ^a , 0.90 ^b
Infección Pre-trasplante (%)	3 (25)	3 (23)	1 (9)	0.55 ^a , 0.32 ^b
Hipercolesterolemia Pre-trasplante (%)	3 (25)	7 (54)	5 (45)	0.14 ^a , 0.30 ^b
Obesidad Pre-trasplante (%)	4 (33.3)	4 (30.7)	2 (18)	0.89 ^a , 0.41 ^b
Test Mantoux Positivo (%)	4 (33.3)	2 (15.4)	2 (18)	0.29 ^a , 0.41 ^b
Anticuerpos anti HLA Pre-trasplante (%)	1 (8.3)	2 (15.4)	1 (9)	0.59 ^a , 0.95 ^b
Tiempo en lista espera (días, media, rango)	90, 0-237	22, 11-131	56, 27-99	0.41 ^a , 0.36 ^b
Trasplante emergencia (%)	4 (33.3)	2 (15.4)	2 (18)	0.29 ^a , 0.41 ^b
Inducción con basiliximab (%)	11 (91.6)	12 (92)	11 (100)	0.95 ^a , 0.33 ^b
Etiología isquémica (%)	8 (66.6)	5 (38.5)	3 (27)	0.16 ^a , 0.06 ^b
Retrasplante (%)	1 (8.3)	0	1 (9)	0.29 ^a , 0.95 ^b
Tiempo Isquemia (minutos, media±DS)	257±72	160±79	268±80	0.005 ^a , 0.77 ^b
Circulación extracorpórea (minutos, media ± SD)	179±65	150±67	154±25	0.24 ^a , 0.37 ^b
Tiempo hospitalizado (días, media, rango)	32, 16-200	48, 12-191	17, 14-41	0.57 ^a , 0.016 ^b
Uso dispositivo asistencia ventricular (%)	5 (42)	4 (31)	0 (0)	0.57 ^a , 0.016 ^b
Mantenimiento de inmunosupresión con tacrolimus (%)	12 (100)	13 (100)	10 (91)	-, 0.29 ^b
Dosis prednisona a día 7***** (mg, media ± DS)	62±25	59±17	45±15	0.72 ^a , 0.036 ^b
Dosis prednisona en HGG**** (mg, median, range)	60, 40-75	40, 10-95	10, 7.5-60	0.004 ^a , <0.001 ^b
Día 7 Niveles de tacrolimus a día 7 -14, ng/mL (media±DS)	7.28±4.22	8.9±2.32	8.36±2.8	0.19 ^a , 0.51 ^b
Day 7 Niveles de micofenolato mofetil a día 7-14, uG/mL (media ± DS)	1.95±1.39	1.86±1.62	1.61±0.7	0.87 ^a , 0.55 ^b
Serología discordante CMV -R (-) /CMV -D (+) (%)	1 (8.3)	2 (15.4)	1 (9)	0.59 ^a , 0.95 ^b
Resultado primario: Primera infección severa (%)	3 (25)	10 (77)	2 (18)	0.009 ^a , 0.69 ^b
Tiempo de trasplante para HGG****	7.5, 7-60	16, 6-81	43, 6-88	0.08 ^a , 0.004 ^b
Tiempo de HGG para infección (días, media, rango) en pacientes que desarrollaron infección****	7, 4-9	13, 2-126	147, 120-173	0.74 ^a , 0.08 ^b
Tiempo de HGG a última visita (días, media, rango) ****	177, 5-218	172, 2-184	181, 120-184	0.66 ^a , 0.31 ^b
CMV reactivados* (%)	7 (58)	12 (92)	5 (45)	0.047 ^a , 0.54 ^b
CMV DNA niveles (copias/mL de sangre media, rango) *	378, 0-5747	4425, 0-202710	0, 0-27051	0.08 ^a , 0.92 ^b
CMV DNA >3000 copias/mL* (%)	3 (25)	9 (69)	2 (18)	0.027 ^a , 0.69 ^b
CMV Enfermedad * (%)	0	5 (38.5)	1 (9)	0.016 ^a , 0.29 ^b
Infección bacteriana que requirió IV terapia * (%)	3 (25)	9 (69)	1 (9)	0.027 ^a , 0.32 ^b
CDAD* (%)	1 (8.3)	5 (38.5)	0 (0)	0.07 ^a , 0.33 ^b
Readmisión después debido a la infección ** (%)	0/9 (0)	5/11 (45.4)	3/11 (27)	0.013 ^a , 0.18 ^b
Muerte (%)	3 (25)	3 (23)	0	0.91 ^a , 0.08 ^b
Infección fatal (%)	2 (16.6)	3 (23.1)	0	0.69 ^a , 0.18 ^b

CDAD: *Clostridium difficile*—asociado con diarrea, CMV: citomegalovirus.

CMV reactivación: Resultado PCR positiva para CMV durante el seguimiento. HGG: hipogammaglobulinemia. DS: desviación estándar.

*Infecciones registradas durante el seguimiento** Readmisión después del alta en pacientes que completaron el seguimiento. ***ANOVA, Mann Whitney test, o Test chi-square 2 de 2 colas test. ^aIGIV vs HGG sin IGIV pacientes, ^bIGIV vs sin-HGG pacientes **** En pacientes sin HGG, el punto de estudio durante la fase de selección en la que se observaron los niveles más bajos de IgG después del trasplante. *****La conversión de dosis de metilprednisolona a prednisona se calculó en algunos pacientes.

Se observó una menor incidencia acumulada de enfermedad por CMV y de infección bacteriana grave durante el seguimiento en el grupo IGIV (Tabla 43). Se observó una carga viral elevada de CMV (definida como > 3000 copias de ADN de CMV / ml) con mayor frecuencia en pacientes con HGG no IGIV. La enfermedad por CMV se desarrolló en 5 pacientes con HGG sin IGIV (síndrome viral [fiebre, malestar, $n = 1$], enfermedad intestinal [$n = 2$] y enfermedad intestinal y hematológica [$n = 2$]) y en 1 receptor cardíaco sin HGG (síndrome viral). La infección fue la causa de muerte en 2 receptores tratados con IGIV y en 3 pacientes con HGG sin IGIV ($p = 0.69$). Reingreso no planificado después del alta debido a una infección sólo se observó en HGG sin IGIV y en pacientes sin HGG. La prevalencia general de rechazo celular agudo leve (ISHLT grado 1R rechazo confirmado por biopsia endomiocárdica) fue similar en los 3 grupos ($p = 0.80$). El rechazo que requirió intensificación de la inmunosupresión sólo se observó en 1 paciente con HGG sin IGIV y en 1 paciente sin HGG ($p = 0.58$). Sólo los pacientes tratados con IGIV estaban libres de anticuerpos anti-HLA *de novo* post-trasplante. La tasa de pacientes que desarrollaron anticuerpos específicos de donante y no donantes específicos *de novo* de HLA fue la siguiente: 15,4 y 18,2% ($p = 0.31$); 8,3, 7,7 y 9,1% ($p = 0.75$) en pacientes tratados con IGIV, pacientes tratados con HGG no tratados con IGIV y sin HGG, respectivamente. Durante el seguimiento, no se produjeron casos de rechazo mediado por anticuerpos.

Se identificaron los microorganismos durante el primer episodio severo de infección y se presentan en la tabla N °44

Tabla N° 44. Microorganismos identificados durante el primer episodio de infección severa.

N	IGIV	N	Controles con HGG	N	Controles sin HGG
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	CMV enfermedad	2	CMV enfermedad
8	<i>Proteus mirabilis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bacteriemia	4	CMV enfermedad	8	Neumonía bacteriana
11	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	Bacteremia Gram negativa		
		6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> . <i>Aspergillus</i>		
		7	CMV enfermedad		
		8	<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Serratia liquefaciens</i> bacterem		
		9	<i>Escherichia coli</i> (ESBL)		
		10	<i>Enterococcus faecium</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
		11	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis		
		13	CMV enfermedad		

CMV: citomegalovirus. ESBL: Espectro extendido de beta –lactamasa. N: Orden de inclusión en el estudio.

5.5.6 Efectos adversos relacionados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

Las infusiones de IGIV fueron bien toleradas; a los pacientes se les monitorizó en cada visita a través de parámetros bioquímicos (creatinina, urea, transaminasas) como se aprecia figura N°44 y mientras se les administraba la infusión a través de signos vitales como temperatura, tensión, frecuencia cardiaca.

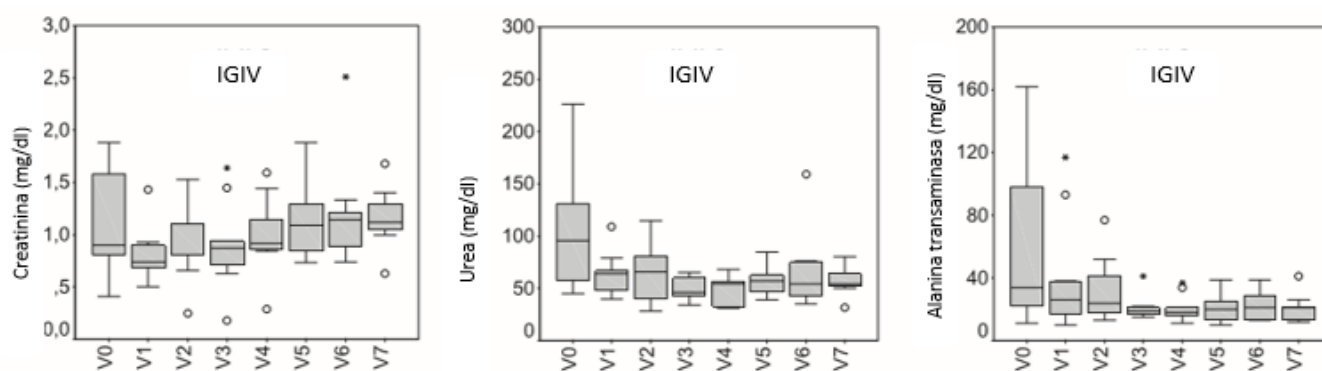


Figura N° 44. Parámetros bioquímicos durante el seguimiento (arriba) y signos vitales durante las infusiones.

En la tabla N°45 se detalla la dosis administrada a cada paciente en cada visita. Solo un participante experimentó dolor lumbar durante una infusión de IGIV y otro paciente presentó polipnea durante una infusión de IGIV. No se produjeron otros eventos adversos relacionados con la infusión. El fármaco del estudio no se suspendió en ningún paciente. No se registraron eventos adversos graves relacionados con IGIV.

Tabla N° 45. Dosis administradas de IGIV (mg) durante el ensayo clínico.

N	P	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
1	75	15000	-	-	-	-	-	-
2	75	15000	15000	22500	22500	(IgG>750*)	(IgG>750*)	22140
3	68,9	13780	12800	19620	19300	19380	19740	20100
4	70	14000	12640	17500	19440	19380	(IgG>750*)	(IgG>750*)
5	85	17000	-	-	-	-	-	-
6	70,8	14160	14560	21840	22080	22980	22800	23280
7	75	15000	15000	22500	22380	22500	22500	21780
8	68	13600	13600	19950	20400	(IgG>750*)	(IgG>750*)	(IgG>750*)
9	62,2	12440	11680	17100	16650	(IgG>750*)	(IgG>750*)	(IgG>750*)
10	74	14800	14000	21000	21000	21360	22680	(IgG>750*)
11	76	15200	15200	22800	-	-	-	-
12	50	10000	9000	13380	13860	(IgG>750*)	13800	13980

Protocolo: V0 y V1: 200 mg / kg. V1-V6: 300 mg / kg si la IgG fue <750 mg / dL en la visita anterior. P= Peso corporal (kg) en el V0. * Nivel de IgG normal en la visita previa del ensayo clínico.

Un evento adverso grave ocurrió durante la fase de preselección (insuficiencia renal), ninguno ocurrió durante la fase de tamizaje para detectar HGG, y 8 ocurrieron durante el período de tratamiento con IGIV: Insuficiencia primaria del injerto después del trasplante (n = 1), neuropatía de los miembros inferiores (n = 1), polineuropatía sensorial y motora (n = 1), rectorragia (n = 1), shock séptico (n = 2), diarrea severa (n = 1) y pancitopenia (n = 1). No hubo evidencia de insuficiencia renal asociada con la terapia IGIV. No se registraron complicaciones trombóticas ni casos de hemólisis. En la tabla N° 46 se detalla el resumen de efectos adversos durante el ensayo clínico.

Tabla N° 46. Eventos adversos registrados durante el ensayo clínico en pacientes tratados con IGIIV

Fase	Evento adverso	N
Previo al estudio		
(Inclusion en lista de espera a d 7)	Disfunción ventricular izquierda	2
	Anemia	1
	Trombocitopenia	2
	Leucocitosis	1
	Linfopenia	1
	Cierre esternal retardado	1
	Falla renal	1
	Hipertransaminasemia	1
Screening de HGG (d7-d90)	Disfunción ventricular izquierda	1
	Anemia	3
	Falla renal	2
	Leucocitosis	1
	Gammapatia Monoclonal	1
	Hipertransaminasemia	1
Tratamiento (V0-V6)	Anemia	2
	Leucocitosis	1
	Linfopenia	1
	Fibrilación auricular	1
	Derrame pericárdico	1
	Diarrea	1
	Falla renal	2
	Neuropatía Muscular	1
	Hipotensión post –sangrado	1

HGG: IgG hipogammaglobulinemia. N: número de pacientes con el evento adverso indicado. D: días después del trasplante.
V: visitas programadas del ensayo clínico.

5.6 ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE TRASPLANTE PULMONAR

Pacientes que han participado por centro en el estudio multicéntrico de trasplante pulmonar

En la figura N° 45 se observa los centros participantes del estudio multicentrico para trasplante de pulmón.

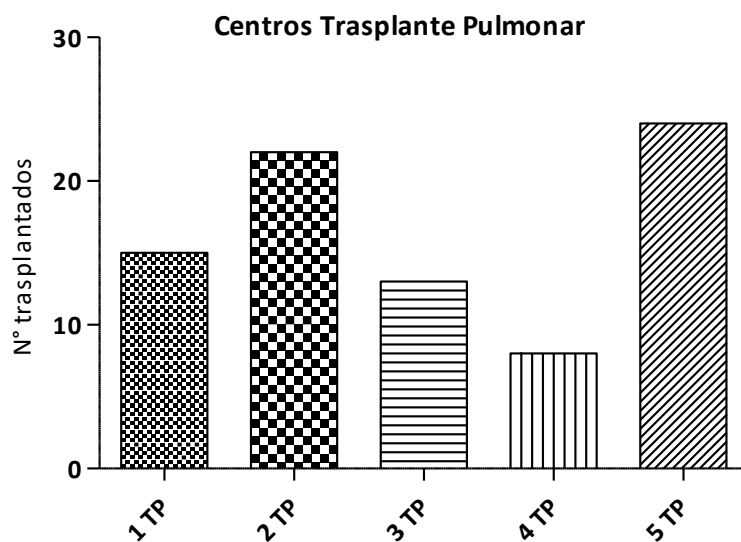


Figura N° 45. Centros hospitalarios participantes para trasplante pulmonar.

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°1), Hospital del Valle del Hebrón, Barcelona (Centro N°2), Hospital Universitario la Fé de Valencia, (Centro N°3) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°4) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Centro N°5)

5.6.1 Cinética de los biomarcadores evaluados de los 5 centros participantes para trasplante pulmonar

La cinética global y por centros de los biomarcadores estudiados forma parte de otro trabajo con la excepción de los anticuerpos anti neumococo IgA e IgM.

5.6.1. 1 Anticuerpo antipneumococo (Anti-PN) IgA e IgM

La cinética global de los isotipos estudiados de anticuerpos específicos anti PN IgA e IgM se observa en las figuras N°46 y 47 y muestra descensos en el día 7 postrasplante, sin embargo, a 30 días postrasplante experimenta una leve alza en comparación con los niveles medidos en el estudio pretrasplante.

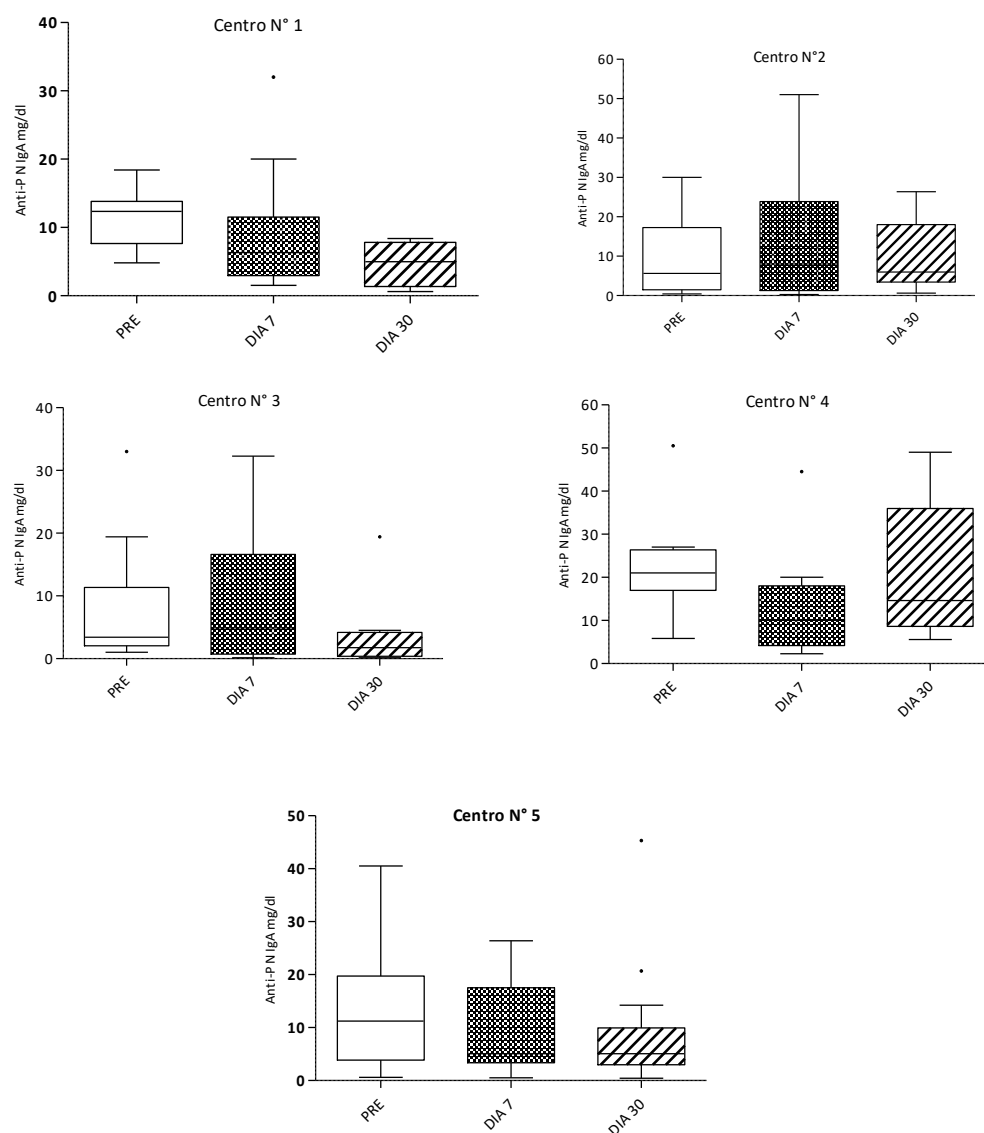


Figura N° 46. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgA pre y post trasplante pulmonar de los 5 centros participantes.

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°1), Hospital del Valle de Hebrón, Barcelona (Centro N°2), Hospital Universitario la Fe de Valencia, (Centro N°3) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°4) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Centro N°5).

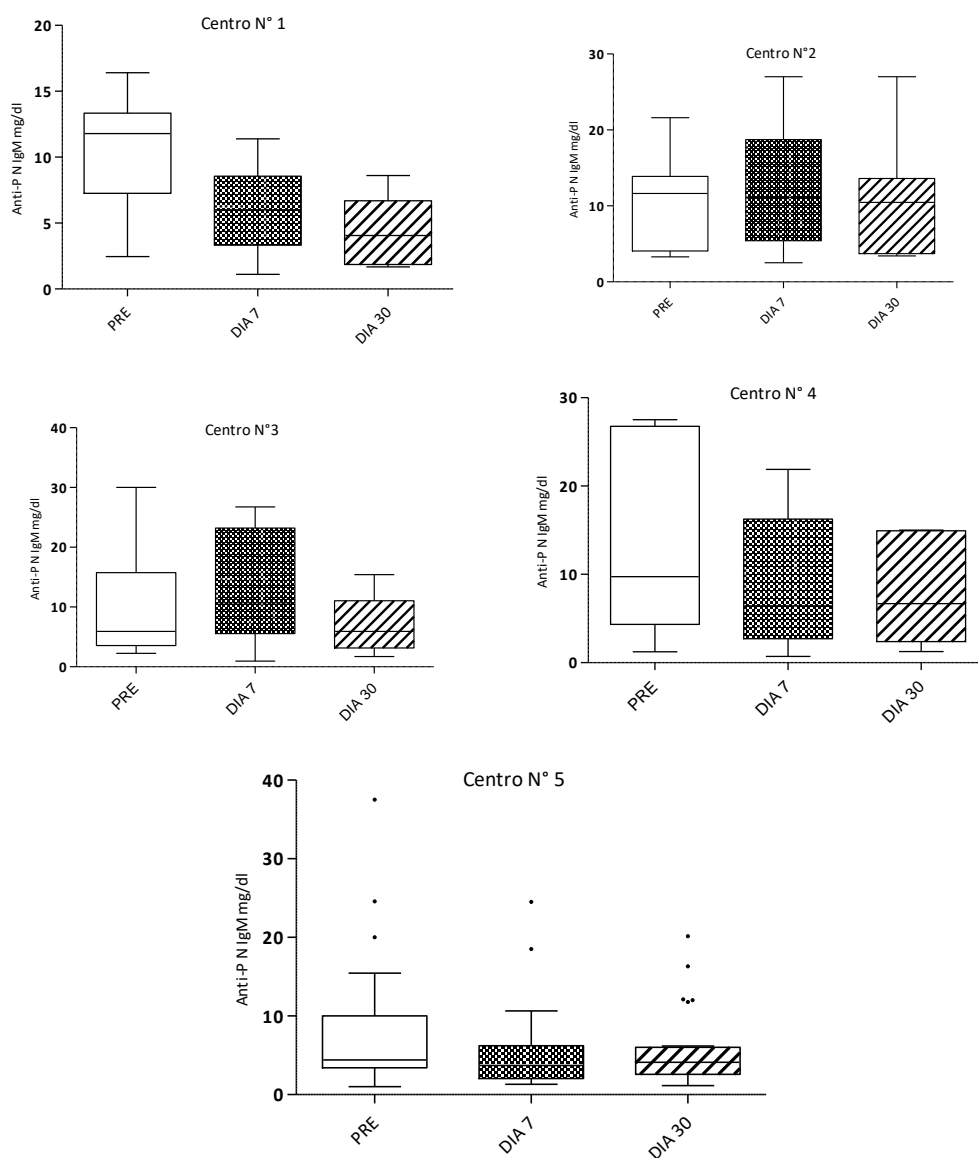


Figura N° 47. Cinética de los niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo IgM pre y post trasplante pulmonar de los 5 centros participantes.

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid (Centro N°1), Hospital del Valle de Hebrón, Barcelona (Centro N°2), Hospital Universitario la Fe de Valencia, (Centro N°3) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Centro N°4) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Centro N°5).

5.6.2 Potenciales biomarcadores de infección específica en trasplante pulmonar

La primera aproximación es un análisis de comparación de medias en pacientes que desarrollaron distintas definiciones de infecciones específicas en comparación con pacientes que no las desarrollaron. Se exhiben los potenciales biomarcadores que son los parámetros que tuvieron un nivel de $p < 0.1$ (tendencia estadística) entre los distintos biomarcadores evaluados y en los 3 puntos de estudio realizados. Los resultados se presentan en las tablas N° 47 a 51.

Tabla N° 47. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infección bacteriana tras el trasplante pulmonar

Biomarcador (media \pm DT, mg/dL)	Infección (n=29)	No Infección (n=53)	p
Pre trasplante			
IgM	112 \pm 47	141 \pm 102	0.11
Complemento C4	35 \pm 15	42 \pm 14	0.06
IgM anti-polisacárido de neumococo	7 \pm 5	11 \pm 9	0.049
Día 7 post-trasplante			
IgA anti-polisacárido de neumococo	12 \pm 12	14 \pm 33	0.08

Tabla N° 48. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan neumonía tras el trasplante pulmonar

Biomarcador (media \pm DT, mg/dL)	Infección (n=24)	No Infección (n=58)	p
Pre trasplante			
Complemento C3	159 \pm 42	183 \pm 28	0.08
Complemento C4	30 \pm 14	43 \pm 13	0.014
IgM anti-polisacárido de neumococo	7 \pm 5	11 \pm 9	0.037

Tabla N° 49. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infecciones recurrentes tras el trasplante pulmonar

Biomarcador (media \pm DT, mg/dL)	Infección (N=9)	No Infección (n=73)	p
Pre trasplante			
IgM anti-polisacárido de neumococo	7 \pm 5	11 \pm 9	0.037
Día 7 post-trasplante			
IgM	89 \pm 24	108 \pm 62	0.07
Día 30 post-trasplante			
IgM	89 \pm 36	109 \pm 49	0.10

Tabla N° 50. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infección fúngica tras el trasplante pulmonar

Biomarcador (media±DT, mg/dL)	Infección (N=9)	No Infección (N=73)	p
Día 7 post-trasplante			
IgG	534±141	633±226	0.096
Día 30 post-trasplante			
IgG	574±160	696±275	0.1

Tabla N° 51. Asociación de niveles de inmunidad humoral en pacientes que desarrollan infección por citomegalovirus tras el trasplante pulmonar

Biomarcador (media±DT, mg/dL)	Infección (n=8)	No Infección (n=74)	P
Pre trasplante			
Anticuerpos anti CMV (Unidades)	11267±9367	22599±24823	0.029
Día 7 post-trasplante			
IgG	458±142	628±222	0.019

Al realizar una comparación entre pacientes que desarrollaron infección por CMV y los que no; se observa que los títulos de anticuerpos son más bajos en el pretrasplante y a día 7 postrasplante en pacientes en pacientes con CMV, como se observa en la figura N°48

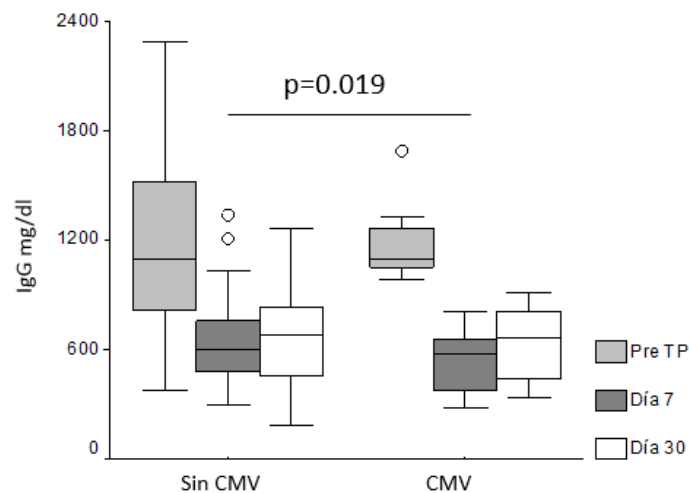


Figura N° 48. IgG e infección CMV en trasplante pulmonar.

5.6.3 Identificación de puntos de corte de los biomarcadores de riesgo de infecciones en trasplante pulmonar

Mediante curva ROC se identificaron los puntos de corte asociados a riesgo de infección para los distintos biomarcadores evaluados. Los puntos de corte se presentarán en la siguiente Tabla N° 52 que exhiben el análisis de regresión logística.

Tabla N° 52. Biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infección bacteriana

Biomarcador ¹	Regresión logística univariante RR (IC95%) ²	p
Pre-trasplante		
C4 < 20 mg/dL	6.28 (0.61-64.09)	0.12
Centro	0.87 (0.69-1.08)	0.20
Día 7 post-trasplante		
IgM anti-polisacárido de neumococo < 5 mg/dL	4.01 (1.04-15.48)	0.04
Centro	0.84 (0.63-1.09)	0.19

1. Punto de corte identificado mediante curva ROC. 2. RR: riesgo relativo. IC95: Intervalo de confianza al 95%.

5.6.4 Identificación de biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infecciones en trasplante pulmonar: regresión logística

Los biomarcadores identificados en los modelos de regresión logística univariante se presentan a continuación. En todos los modelos se incluyó la variable centro como variable de ajuste. Solo se incluyeron variables con resultado de tendencia a asociación en la comparación de medias y con punto de corte identificable en la curva ROC.

Como se puede observar los pacientes con un nivel de anticuerpos anti-polisacárido de pneumococo de isotipo IgM menores a 5 mg/dl al día 7 postrasplante pulmonar tuvieron más riesgo de desarrollo de infecciones bacterianas, tabla N° 74 y en la figura N° 58.

Los pacientes con HGG IgG < 600 mg/dL a los 7 días tras el trasplante tuvieron más riesgo de desarrollo de infecciones fúngicas y por CMV.

Otros biomarcadores permanecieron en el modelo final pero no alcanzaron significación estadística.

En ninguno de los modelos realizados la variable centro tuvo una asociación estadísticamente significativa con los eventos infecciosos analizados, tablas N° 75 y 76.

Tabla N° 53. Biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infecciones recurrentes

Biomarcador ¹	Regresión logística univariante RR (IC95%) ²	p
Día 7 post-trasplante		
IgM anti-polisacarido de pneumococo < 5 mg/dL	2.59 (0.77-8.67)	0.12
Centro	1.04 (0.78-1.38)	0.77

1. Punto de corte identificado mediante curva ROC. 2. RR: riesgo relativo. IC95: Intervalo de confianza al 95%.

Tabla N° 54. Biomarcadores de inmunidad humoral como factores de riesgo de infección por hongos

Biomarcador ¹	Regresión logística univariante RR (IC95%) ²	p
Día 7 post-trasplante		
IgG < 600 mg/dL	8.03 (1.50-42.71)	0.014
Centro	0.81 (0.57-1.16)	0.27

1. Punto de corte identificado mediante curva ROC. 2. RR: riesgo relativo. IC95: Intervalo de confianza al 95%.

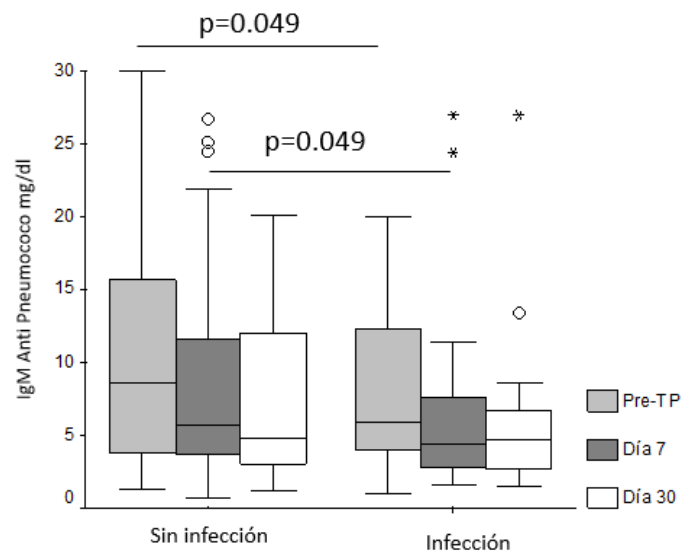


Figura N° 49. IgM anti pneumococo e infección en trasplante pulmonar.

5.7 DATOS CUANTITATIVOS GLOBALES Y POR CENTRO DE LAS VARIABLES INMUNOLÓGICAS PARA TRASPLANTE DE RIÑÓN

Se presentan los datos cuantitativos de los distintos biomarcadores evaluados globales para trasplante renal de los 5 centros (tabla 55 a 57); en la figura N°50 se observa los centros participantes del estudio multicéntrico para trasplante renal.

Se exhiben por separado los valores obtenidos en el estudio pretrasplante y en los dos estudios de seguimiento postrasplante del día 7 y 30 para cada centro participante. Pre trasplante (tablas 58 a 62) postrasplante a día 7 (tablas 63 a 67) y 30 días postrasplante (tablas 68 a 72)

El análisis para establecer la normalidad de las variables se presenta en la tabla N°73 así como las correlaciones pretrasplante (tabla N°74), a tiempo 7 (tabla N°75) y al mes postrasplante (tabla N°76).

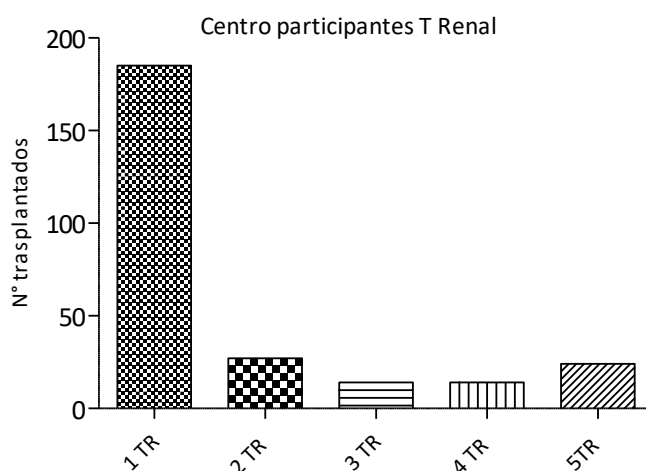


Figura N° 50. Centros hospitalarios participantes para trasplante renal

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (2), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (3) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (4), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (5)

Tabla N° 55. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal en 5 centros

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		1130,3	234,6	101,0	99,7	30,1
Mediana		1100,0	217,0	84,6	92,5	25,9
Desv. Típ.		395,3	126,5	68,1	33,3	17,0
Mínimo		442,0	7,8	7,7	24,7	6,5
Máximo		2970,0	913,0	466,0	232,0	127,0
Percentiles	5	609,9	63,8	26,5	59,0	13,8
	95	1839,5	468,4	231,2	177,2	59,6

Tabla N° 56. Parámetros inmunológicos del estudio renal postrasplante a día 7 en 5 centros

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		831,3	184,3	110,7	111,1	28,5
Mediana		811,0	180,5	70,4	99,3	24,3
Desv. Típ.		260,5	84,3	350,9	71,2	15,5
Mínimo		298,0	6,7	7,3	41,3	8,2
Máximo		2250,0	577,0	4801,0	956,0	118,0
Percentiles	5	455,0	64,9	23,4	65,1	12,6
	95	1294,0	335,9	205,2	198,3	53,0

Tabla N° 57. Parámetros inmunológicos del estudio renal postrasplante a día 30 en 5 centros

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		860,5	188,0	100,1	114,4	28,1
Mediana		839,5	171,0	82,9	102,0	23,9
Desv. Típ.		272,7	94,2	76,2	70,3	15,5
Mínimo		294,0	27,3	6,7	42,8	8,2
Máximo		1770,0	506,0	583,0	921,0	138,0
Percentiles	5	469,7	68,8	22,8	63,2	13,3
	95	1399,5	374,1	235,0	194,0	63,1

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 58. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 1
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		1139,3	225,0	94,6	88,0	24,0
Mediana		1090,0	215,5	78,5	86,0	23,0
Desv. Típ.		426,1	115,6	69,9	20,1	8,2
Mínimo		442,0	7,8	7,70	24,7	6,5
Máximo		2970,0	681,0	466,0	154,0	79,2
Percentiles	5	579,0	55,2	25,5	57,2	13,0
	95	1991,0	411,8	229,7	123,8	36,4

Tabla N° 59. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 2
Hospital General Marqués de Valdecilla, Santander

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		979,5	295,4	146,4	159,2	58,1
Mediana		953,0	269,0	131,0	156,0	49,4
Desv. Típ.		283,2	166,9	77,04	37,9	28,9
Mínimo		486,0	132,0	50,0	96,0	22,1
Máximo		1670,0	913,0	370,0	232,0	127,0
Percentiles	5	526,8	132,3	55,01	96,1	23,2
	95	1589,0	792,1	343,9	231,1	125,2

Tabla N° 60. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 3
Hospital General de la Vall d'Hebron, Barcelona)

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		1094,1	317,8	82,8	103,7	39,1
Mediana		1025,0	223,5	83,0	103,0	38,0
Desv. Típ.		280,1	185,9	41,2	20,0	11,7
Mínimo		716,0	136,0	21,0	80,0	24,0
Máximo		1680,0	625,0	140,0	139,0	59,0
Percentiles	5	716,0	136,0	21,0	80,0	24,0
	95	1680,0	625,0	140,0	139,0	59,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 61. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 4
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		1050,4	206,5	87,0	96,9	28,4
Mediana		1140,0	182,5	84,2	97,0	27,3
Desv. Típ.		282,8	141,7	39,4	21,5	10,1
Mínimo		456,0	73,5	26,3	63,5	13,9
Máximo		1400,0	597,0	175,0	134,0	43,3
Percentiles	5	456,0	73,5	26,3	63,5	13,0
	95	1400,0	597,0	175,0	134,0	43,3

Tabla N° 62. Parámetros inmunológicos del estudio pretrasplante renal Centro N° 5
Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile.

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		1279,4	215,7	106,0	107,7	35,3
Mediana		1240,0	209,0	108,5	97,8	32,7
Desv. Típ.		288,5	81,8	49,8	33,9	12,8
Mínimo		726,0	92,6	28,1	49,5	19,7
Máximo		1900,0	469,0	177,0	166,0	75,1
Percentiles	5	737,5	94,2	29,7	52,6	19,9
	95	1872,5	439,2	176,5	164,5	69,4

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 63. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 1
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		846,8	183,8	118,4	101,4	22,3
Mediana		827,5	181,0	62,6	94,4	22,5
Desv. Típ.		288,1	86,8	429,7	80,1	6,0
Mínimo		382,0	6,7	7,3	41,3	8,2
Máximo		2250,0	577,0	4801,0	956,0	41,6
Percentiles	5	450,5	55,1	18,2	58,9	12,2
	95	1360,0	319,4	212,5	130,0	33,2

Tabla N° 64. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal. Centro N° 2
Hospital General Marqués de Valdecilla, Santander (2)

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		773,9	223,8	136,7	181,4	58,5
Mediana		782,0	193,0	127,0	171,0	51,8
Desv. Típ.		192,8	81,6	56,1	26,8	23,8
Mínimo		298,0	116,0	38,70	126,0	24,6
Máximo		1080,0	436,0	314,0	228,0	118,0
Percentiles	5	346,4	118,0	41,6	131,0	26,5
	95	1080,0	425,8	293,0	227,6	116,8

Tabla N° 65. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 3
Hospital General de Vall d'Hebron, Barcelona)

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		786,9	209,5	59,0	111,8	31,4
Mediana		778,0	189,5	61,0	118,5	32,0
Desv. Típ.		236,4	93,8	21,0	15,3	6,6
Mínimo		476,0	95,0	24,0	89,0	19,0
Máximo		1130,0	392,0	89,0	128,0	39,0
Percentiles	5	476,0	95,0	24,0	89,0	19,0
	95	1130,0	392,0	89,0	128,0	39,0

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 66. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 4
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		776,3	123,0	58,7	97,3	27,2
Mediana		805,5	88,2	54,7	101,1	27,0
Desv. Típ.		177,4	80,03	20,4	15,3	9,3
Mínimo		444,0	66,2	32,1	75,7	16,8
Máximo		977,0	274,0	93,9	113,0	38,7
Percentiles	5	444,0	66,2	32,1	75,7	16,8
	95	977,0	274,0	93,9	113,0	38,7

Tabla N° 67. Parámetros inmunológicos del estudio a día 7 postrasplante renal Centro N° 5
Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		838,1	154,0	80,9	96,2	30,5
Mediana		833,0	148,5	76,8	95,1	29,0
Desv. Típ.		184,8	47,5	36,7	14,1	7,8
Mínimo		455,0	87,0	20,1	70,0	20,1
Máximo		1180,0	259,0	155,0	125,0	47,0
Percentiles	5	483,7	87,5	22,7	70,2	20,7
	95	1175,0	258,2	152,2	123,2	46,8

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 68. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 postrasplante renal Centro N° 1
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		895,8252	183,7761	91,6419	99,7081	21,6985
Mediana		863,0000	171,5000	72,2000	94,0000	21,5000
Desv. Típ.		295,92991	93,42607	75,89207	73,55943	5,88101
Mínimo		294,00	27,30	6,70	42,80	8,20
Máximo		1770,00	434,00	583,00	921,00	39,50
Percentiles	5	472,8000	49,9000	21,9000	60,4400	12,3800
	95	1530,0000	365,2500	234,1500	124,0000	31,3400

Tabla N° 69. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal. Centro N° 2
Hospital General Marqués de Valdecilla, Santander

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		778,0000	257,2308	151,1346	184,9000	54,4692
Mediana		756,0000	223,0000	130,0000	183,5000	48,8000
Desv. Típ.		193,09272	109,53476	81,18442	46,65675	23,18032
Mínimo		433,00	125,00	33,10	88,40	20,60
Máximo		1180,00	506,00	397,00	296,00	138,00
Percentiles	5	448,0500	128,5000	41,9550	96,3100	22,4550
	95	1152,0000	500,7500	367,6000	288,3000	119,3450

Tabla N° 70. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal Centro N° 3
Hospital General de la Vall d'Hebron, Barcelona

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		779,8571	191,4286	82,8571	118,3333	27,3333
Mediana		726,0000	174,0000	77,0000	107,0000	29,0000
Desv. Típ.		229,16765	70,75982	30,37229	25,92939	3,78594
Mínimo		383,00	85,00	49,00	100,00	23,00
Máximo		1100,00	315,00	131,00	148,00	30,00
Percentiles	5	383,0000	85,0000	49,0000	100,0000	23,0000
	95	1100,0000	315,0000	131,0000	148,0000	30,0000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl);
C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 71. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal Centro N° 4
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		823,3333	117,1167	93,0167	120,0000	39,6667
Mediana		839,0000	106,7500	76,5000	122,5000	39,5000
Desv. Típ.		234,13984	43,80847	63,94330	12,93058	16,53078
Mínimo		452,00	73,50	45,00	101,00	17,20
Máximo		1090,00	184,00	219,00	133,00	63,10
Percentiles	5	452,0000	73,5000	45,0000	101,0000	17,2000
	95	1090,0000	184,0000	219,0000	133,0000	63,1000

Tabla N° 72. Parámetros inmunológicos del estudio a día 30 post-trasplante renal Centro N° 5
Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Media		772,8333	153,6542	99,8958	119,3750	32,8708
Mediana		738,0000	146,0000	83,4000	117,0000	29,2500
Desv. Típ.		175,06289	49,28964	67,27893	25,25787	10,22480
Mínimo		469,00	77,30	22,60	71,70	18,50
Máximo		1070,00	282,00	334,00	191,00	53,30
Percentiles	5	475,5000	82,0750	23,3500	75,5750	19,2000
	95	1070,0000	272,5000	300,5000	186,2500	53,2000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl);
C4=complemento C4 (mg/dl),

Tabla N° 73. Cálculo de la Normalidad de los biomarcadores evaluados en los 5 centros participantes

Valores test de Normalidad para Pre trasplante renal

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Parámetros normales (a, b)	Media	1130,3	234,6	101,0	99,7	30,1
	Desviación típica	395,3	126,5	68,1	33,3	17,0
Z de Kolmogórov-Smirnov		1,6	1,3	2,0	2,1	2,7
Sig. Asintót. (bilateral)		,007	,051	,000	,000	,000

a La distribución de contraste es la Normal Se han calculado a partir de los datos.

Valores test de Normalidad para día 7 post trasplante renal

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Parámetros normales (a, b)	Media	831,3	184,3	110,7	111,1	28,5
	Desviación típica	260,5	84,3	350,9	71,2	15,5
Z de Kolmogórov-Smirnov		,827	,865	5,305	3,505	2,496
Sig. Asintót. (bilateral)		,501	,442	,000	,000	,000

a La distribución de contraste es la Normal.b Se han calculado a partir de los datos.

Valores test de Normalidad para día 30 post trasplante renal

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
Parámetros normales (a, b)	Media	860,5	188,0	100,1	114,4	28,1
	Desviación típica	272,7	94,2	76,2	70,3	15,5
Z de Kolmogórov-Smirnov		,82	1,5	2,31	3,3	2,7
Sig. Asintót. (bilateral)		,49	,01	,00	,00	,00

a La distribución de contraste es la Normal.b Se han calculado a partir de los datos.

Tabla N° 74.Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio pre trasplante renal de los 5 centros participantes

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
IgG	Correlación de Pearson	1	,369(**)	,030	-,039	-,099
	Sig. (bilateral)		,000	,664	,572	,152
IgA	Correlación de Pearson	,369(**)	1	-,037	,179(**)	,079
	Sig. (bilateral)	,000		,591	,009	,255
IgM	Correlación de Pearson	,030	-,037	1	,233(**)	,239(**)
	Sig. (bilateral)	,664	,591		,001	,000
C3	Correlación de Pearson	-,039	,179(**)	,233(**)	1	,738(**)
	Sig. (bilateral)	,572	,009	,001		,000
C4	Correlación de Pearson	-,099	,079	,239(**)	,738(**)	1
	Sig. (bilateral)	,152	,255	,000	,000	

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla N° 75. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio post trasplante renal a día 7 de los 5 centros participantes

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
IgG	Correlación de Pearson	1	,298(**)	,122	-,063	-,086
	Sig. (bilateral)		,000	,096	,395	,246
IgA	Correlación de Pearson	,298(**)	1	,057	,033	,054
	Sig. (bilateral)	,000		,442	,660	,465
IgM	Correlación de Pearson	,122	,057	1	,004	,026
	Sig. (bilateral)	,096	,442		,959	,729
C3	Correlación de Pearson	-,063	,033	,004	1	,357(**)
	Sig. (bilateral)	,395	,660	,959		,000
C4	Correlación de Pearson	-,086	,054	,026	,357(**)	1
	Sig. (bilateral)	,246	,465	,729	,000	

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla N° 76. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio post trasplante renal a día 30 de los 5 centros participantes.

		IgG	IgA	IgM	C3	C4
IgG	Correlación de Pearson	1	,319(**)	,077	-,128	-,152(*)
	Sig. (bilateral)		,000	,280	,076	,035
IgA	Correlación de Pearson	,319(**)	1	,003	,052	,084
	Sig. (bilateral)	,000		,964	,472	,247
IgM	Correlación de Pearson	,077	,003	1	,119	,221(**)
	Sig. (bilateral)	,280	,964		,098	,002
C3	Correlación de Pearson	-,128	,052	,119	1	,430(**)
	Sig. (bilateral)	,076	,472	,098		,000
C4	Correlación de Pearson	-,152(*)	,084	,221(**)	,430(**)	1
	Sig. (bilateral)	,035	,247	,002	,000	

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). * La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

5.7.1 Cinética de los biomarcadores evaluados en los 5 centros participantes de trasplante renal

Las cinéticas de los biomarcadores evaluados se presentan tanto globales en la figura N°51; como para cada centro participante de trasplante renal a tiempos pre y postrasplante en las figuras N° 52 a 56.

5.7.1.1 Inmunoglobulinas

En las figuras N° 52, 53 y 54 pueden observarse las cinéticas de los niveles de IgG, IgA e IgM. Tras el trasplante renal se evidencia un descenso significativo de los 3 isotipos de inmunoglobulinas en el día 7 en casi todos los centros para luego recuperar los niveles a día 30. En el caso de IgM se observa una gran dispersión.

5.7.1.2 Complemento

La cinética de las proteínas del complemento se comporta de manera distinta a la descrita para las inmunoglobulinas. Se produce un descenso significativo a la semana (día 7) post trasplante, sin embargo, transcurrido un mes (día 30) los niveles son más altos que en el nivel pretrasplante. Los centros N° 1, 2 y 3 presentan un aumento de C3 a la semana y luego experimenta un descenso en los valores a diferencia de los centros N°4 y 5 que disminuyen a día 7 para normalizar valores a día 30 postrasplante (figura N°55).

Para C4 todos los centros disminuyen los valores a día 7 postrasplante con una tendencia de normalización de niveles al mes. (Figura N°56)

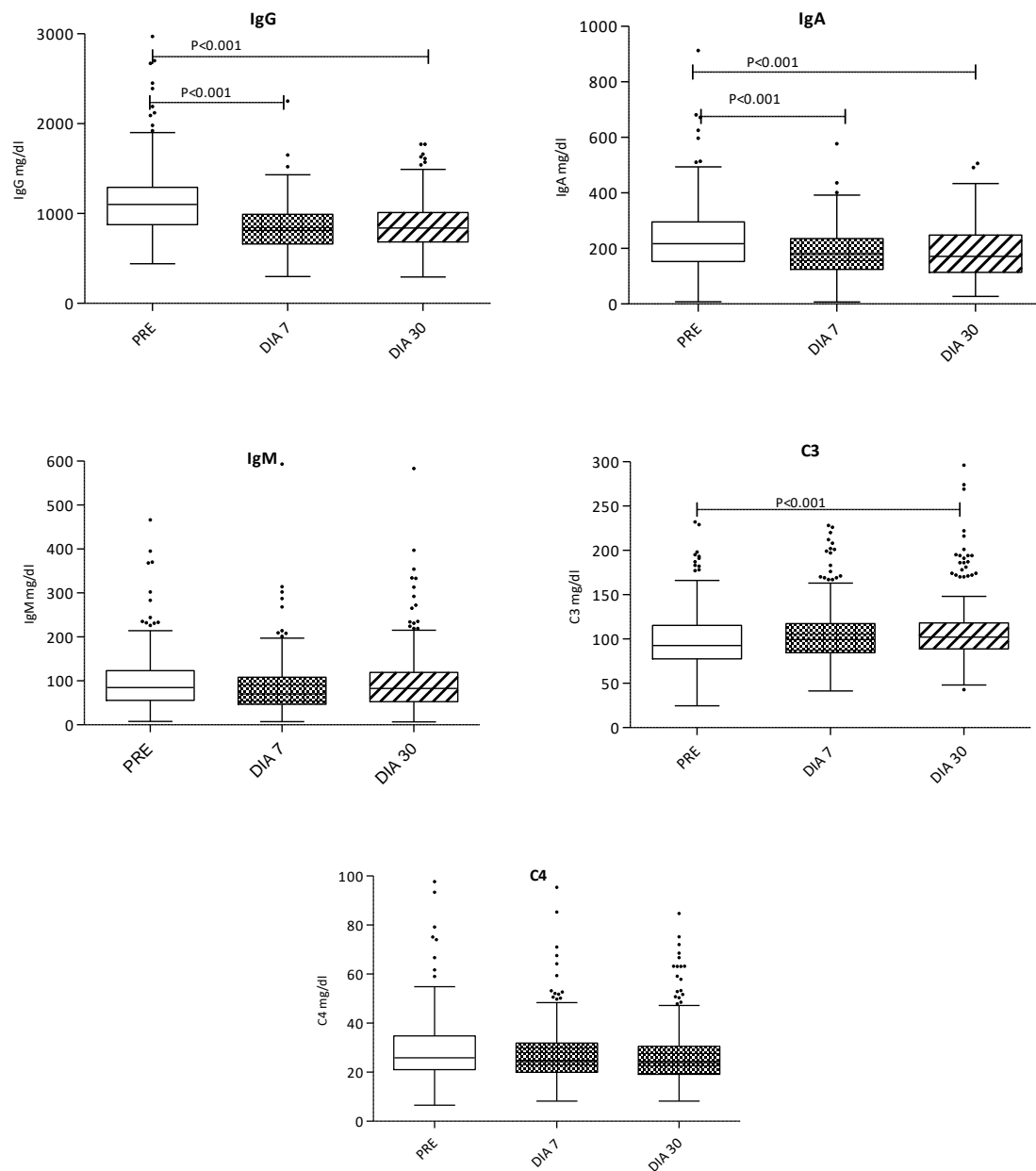


Figura N° 51. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos medidos en los 5 centros de trasplante renal.

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dl); IgM=Inmunoglobulina M (mg/dl); C3 = complemento C3 (mg/dl); C4=complemento C4 (mg/dl),

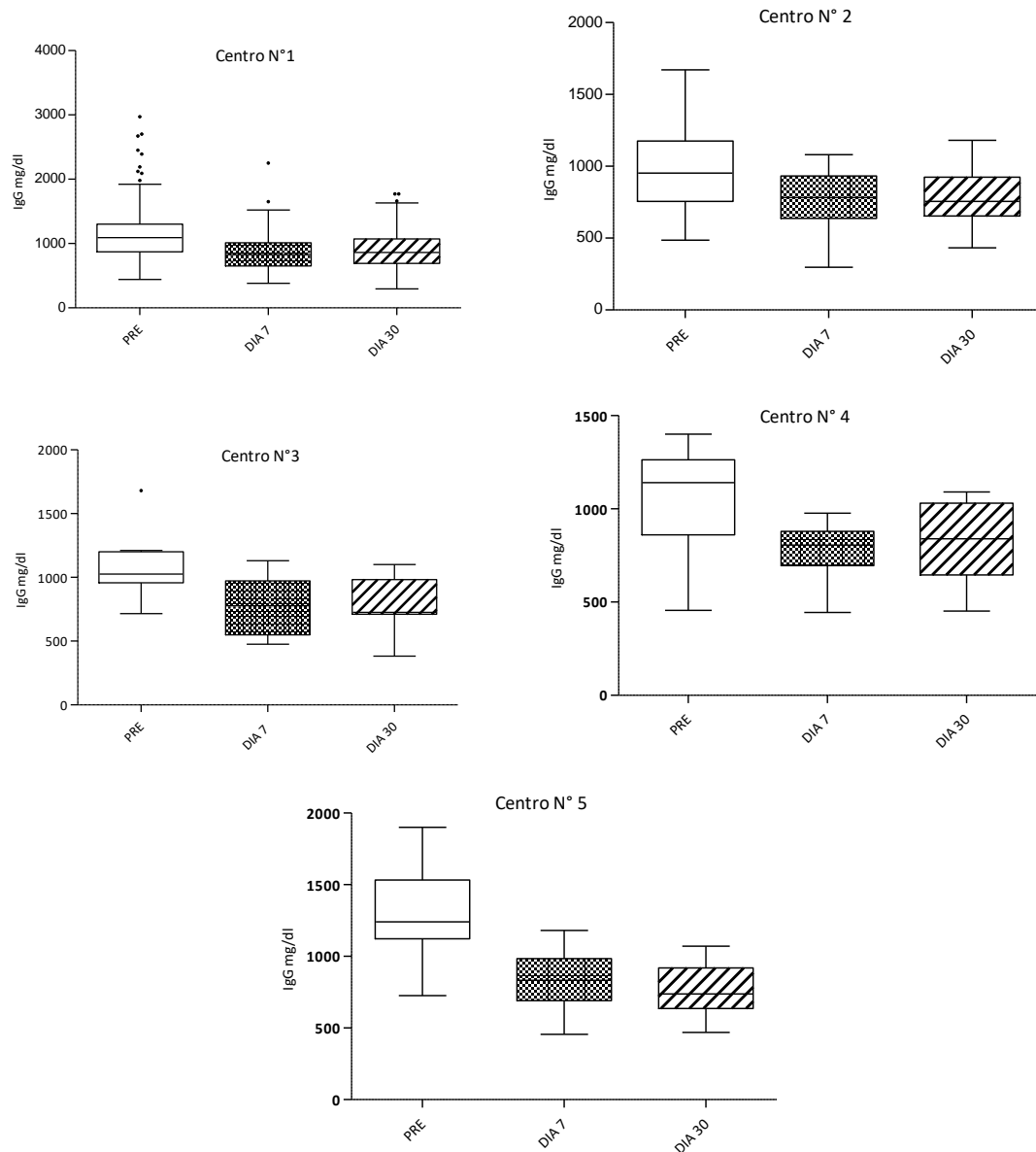


Figura N° 52. Cinética de los niveles de IgG pre y post trasplante renal 5 centros.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (2), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (3) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (4), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (5).

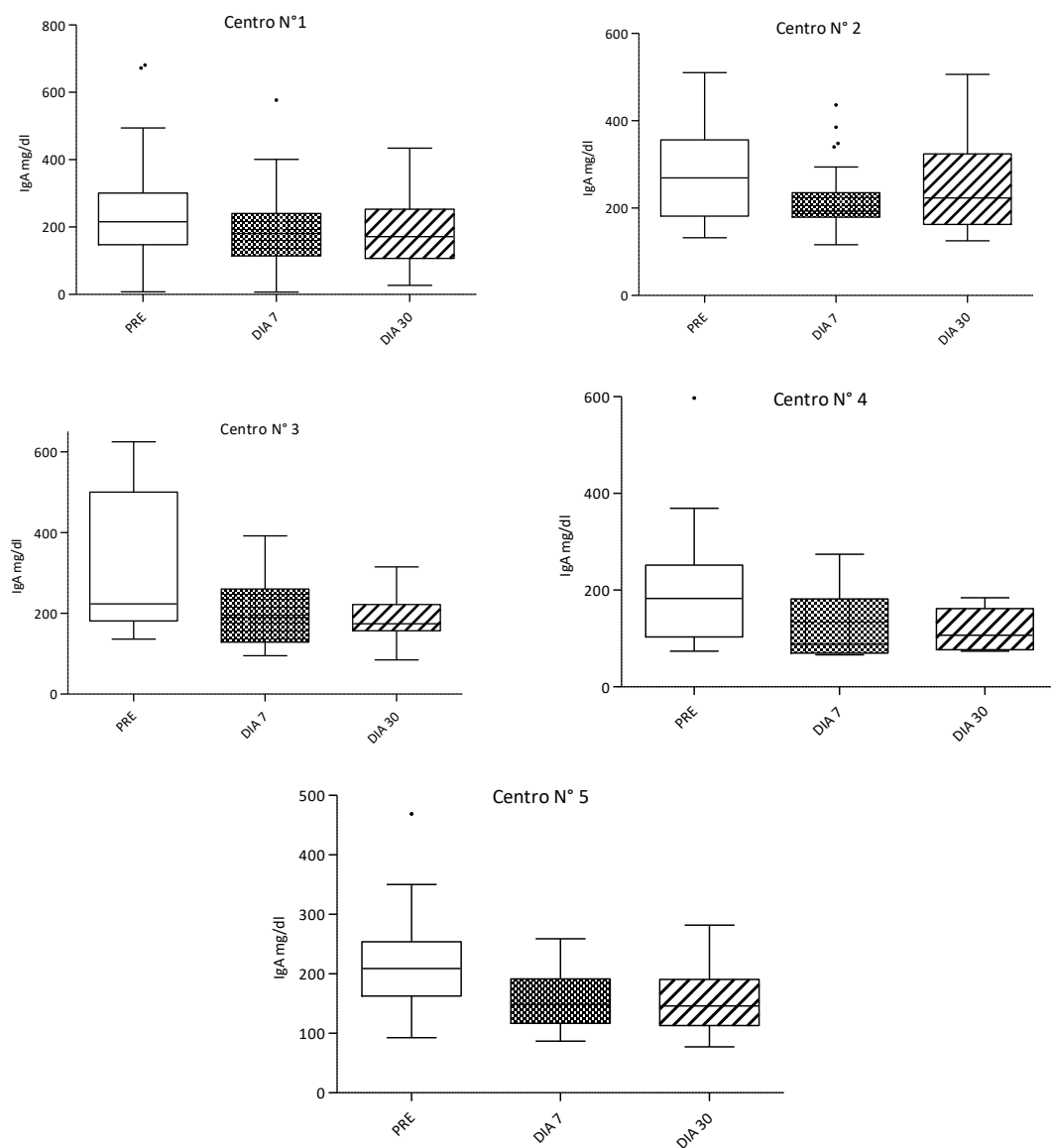


Figura N° 53. Cinética de los niveles de IgA pre y post trasplante renal 5 centros.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (2), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (3) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (4), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (5)

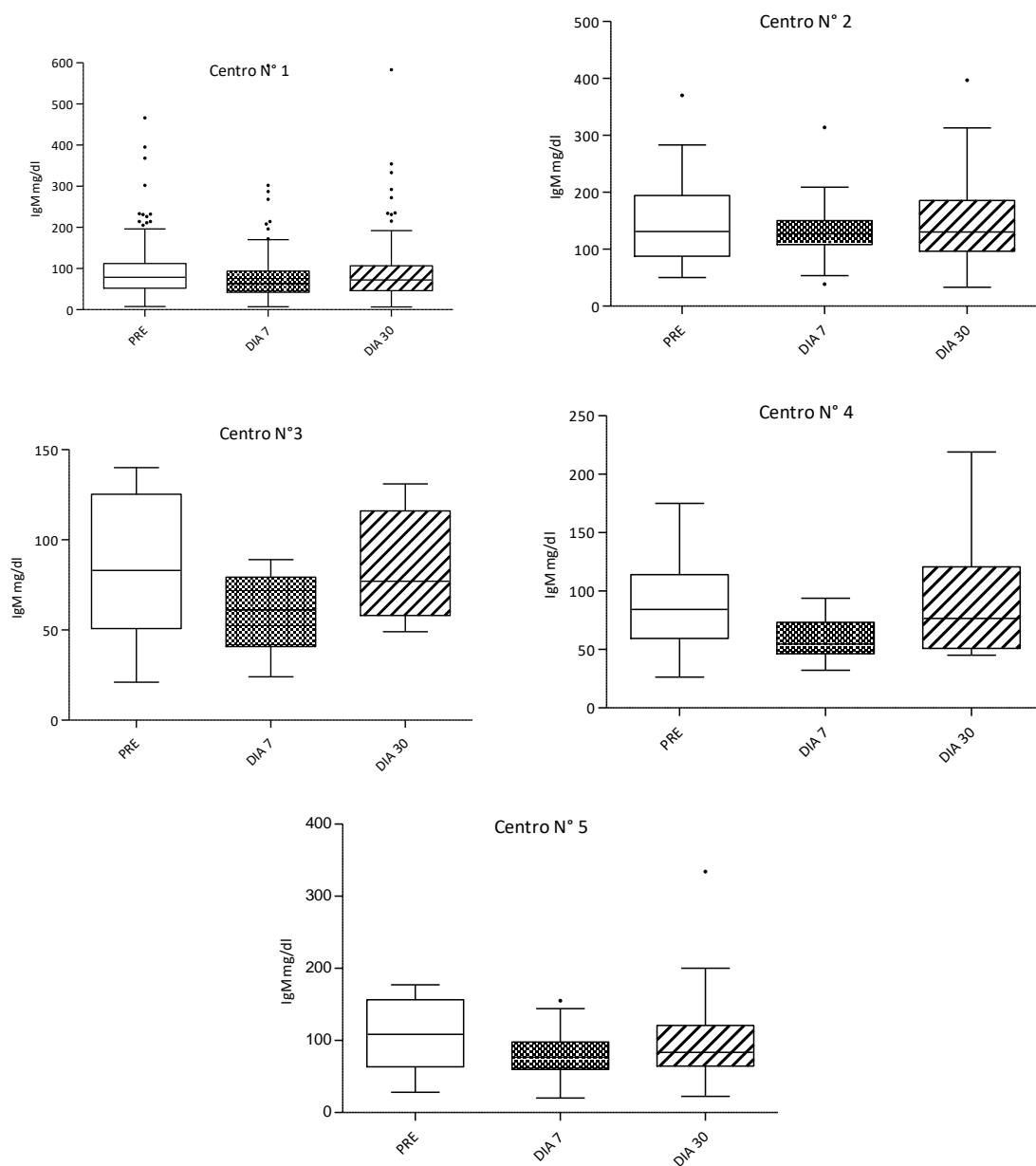


Figura N° 54. Cinética de los niveles de IgM pre y post trasplante renal 5 centros.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (2), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (3) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (4), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (5)

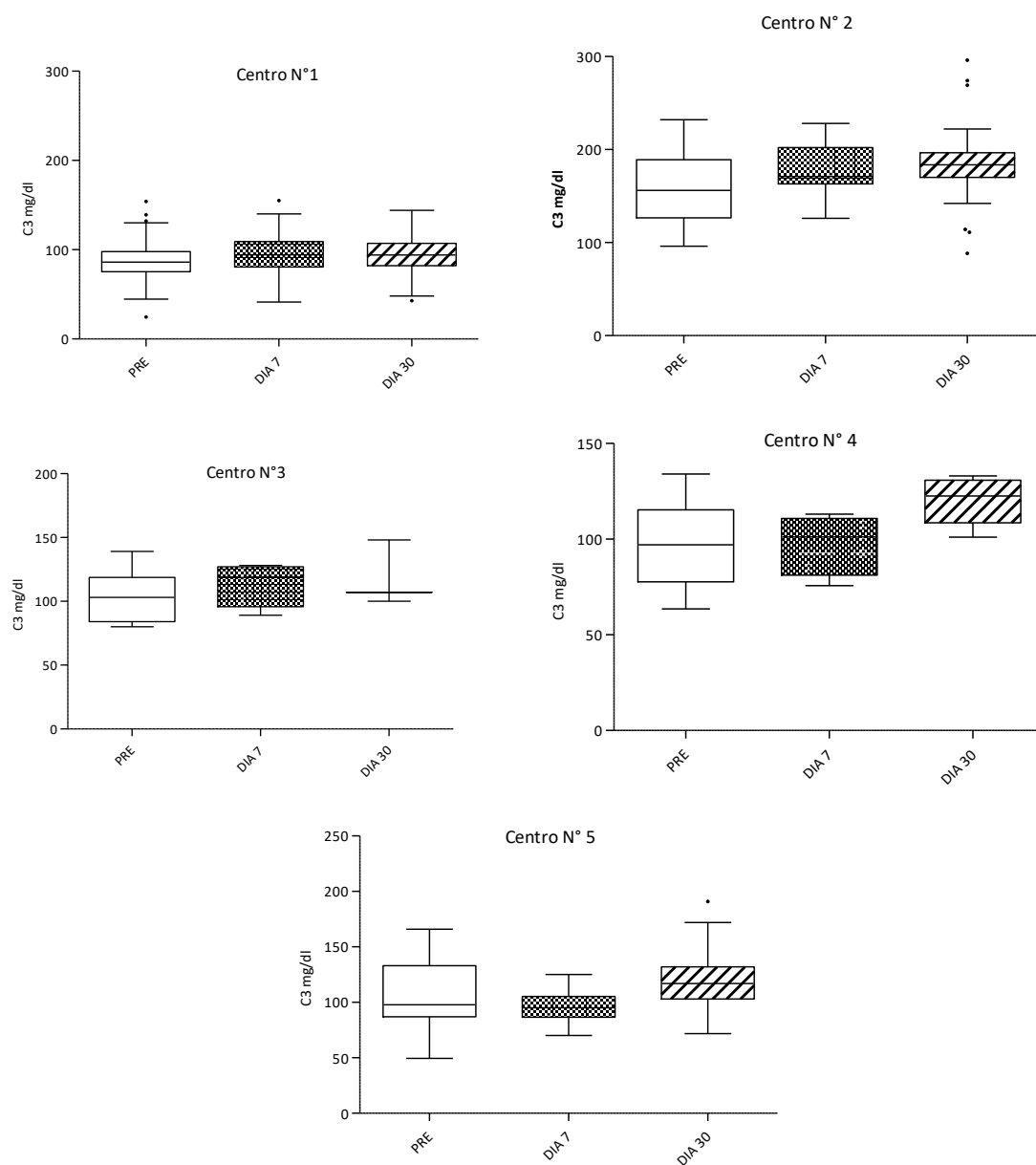


Figura N° 55. Cinética de los niveles de C3 pre y post trasplante renal 5 centros.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (2), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (3) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (4), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (5)

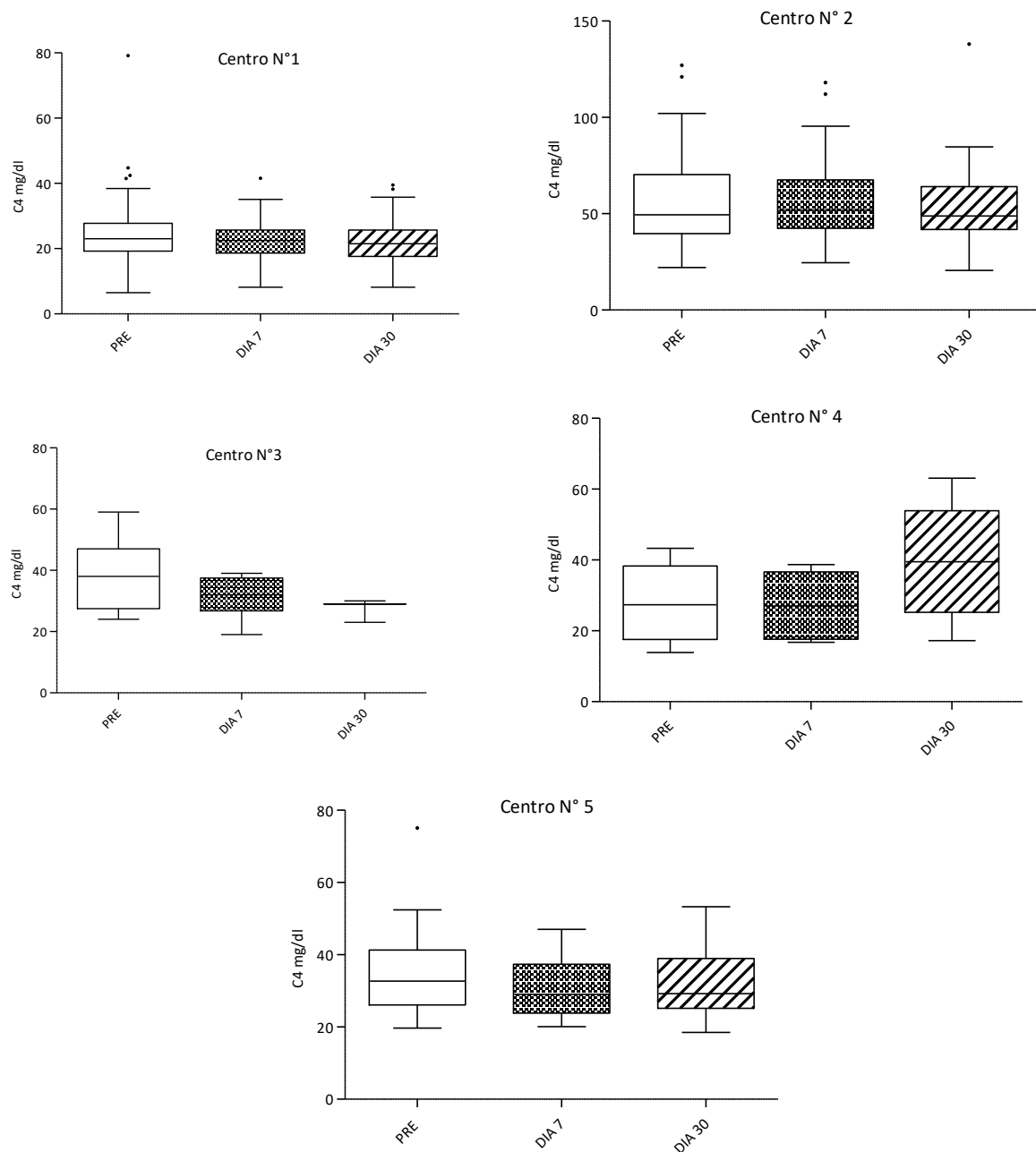


Figura N° 56. Cinética de los niveles de C4 pre y post trasplante renal 5 centros.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (2), Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona (3) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (4), Laboratorio Nefrología Hospital Regional de Valdivia, Universidad Austral de Chile (5)

Tabla N° 77. Prevalencia de alteraciones inmunológicas en trasplante renal.

Tiempo	Biomarcador	Frecuencia
Pre trasplante	IgG <400 mg/dl	0
	IgG<600 mg/dl	5
	IgG<700 mg/dl	11,8
	IgA<80mg/dl	7,8
	IgM<50 mg/dl	17,2
Día 7	IgG <400 mg/dl	1,9
	IgG<600 mg/dl	17,4
	IgG<700 mg/dl	31,4
	IgA<80mg/dl	7,5
	IgM<50 mg/dl	26,1
Día 30	IgG <400 mg/dl	1,5
	IgG<600 mg/dl	14,8
	IgG<700 mg/dl	30,3
	IgA<80mg/dl	9,2
	IgM<50 mg/dl	23
Pre trasplante	Anti Pneumococo <5 gr/dl	35
Pre trasplante	C3 <80 mg/dl	20,5
	C4<20 mg/dl	14,5
Día 7	C3 <80 mg/dl	14,5
	C4<20 mg/dl	22,2
Día 30	C3 <80 mg/dl	15
	C4<20 mg/dl	24,2

En este estudio multicéntrico, se definió la prevalencia de distintos factores potenciales de riesgo de inmunidad humoral en la infección en los receptores de riñón.

Debe tenerse en cuenta que incluso antes del trasplante un subconjunto de pacientes reveló anomalías distintas que probablemente están relacionadas con las enfermedades renales subyacentes del riñón y la pérdida de proteínas.

La prevalencia de HGG grave de IgG fue muy baja durante el primer mes después del trasplante. Se observa una alta prevalencia de baja respuesta antineumocócica pretrasplante.

Hemos demostrado una disminución significativa de todos los biomarcadores en el día 7 y 30 en comparación con los valores basales con la excepción de IgM. La prevalencia general de HGG IgG (IgG <700 mg / dl) fue de 11,8% antes del trasplante, 31,4% al día 7 y 30,6% al día 30; tabla N°77.

5.7.2 Análisis preliminar de asociación con riesgo de infección

Al momento de la redacción de esta tesis hicimos un análisis preliminar de asociación entre alteraciones inmunológicas y riesgo de infección por CMV con los primeros datos enviados de 2 centros. Durante el seguimiento 18 (8,5%) de estos receptores desarrollaron al menos un episodio de infección por CMV. El nivel de IgG en el día 30 fue menor en los pacientes que desarrollaron infecciones por CMV tras el trasplante en comparación con los pacientes sin esta complicación (704 ± 276 y $894 \pm 281\%$, respectivamente, $p = 0.013$). El análisis ROC reveló una especificidad del 75% para el desarrollo de la infección por CMV del corte seleccionado (IgG < 700 mg/dL) para la definición de HGG, que resultó algo mayor que la definición que más se ha utilizado en la tesis (IgG < 600 mg/dL).

En el análisis de regresión logística, los receptores de riñón con IgG <700 mg / dl al día 30 fueron tres veces más propensos a desarrollar infección por CMV que los pacientes con valores más altos (RH 3,33, IC del 95%: 1,05-10,48, $p = 0,04$).

VI DISCUSIÓN

La falta de marcadores inmunológicos que ayuden a detectar y prevenir infecciones en pacientes trasplantados de órganos sólidos continúa siendo una barrera de supervivencia en estos pacientes. De acuerdo con el último reporte del Registro de la Sociedad Internacional de corazón y pulmón del año 2015, la infección es la principal causa de muerte entre el mes y el año postrasplante (20). En trasplante renal, igualmente, la infección sigue siendo una de las primeras causas de muerte.

En esta tesis, se ha analizado el rol de marcadores inmunológicos humorales, especialmente IgG en trasplantados cardíacos, pulmonares y renales. Estudios previos han evaluado la importancia de analizar las concentraciones de IgG en relación con los inmunosupresores utilizados y el rol de la monitorización en caso de HGG en pacientes trasplantados cardíacos (111,133).

Sin embargo, estos estudios tenían la limitación de ser desarrollados en un solo centro, por lo tanto, eran necesarios estudios multicéntricos para validar el uso de estos biomarcadores en la práctica clínica y que puedan ser aceptados como predictivos de riesgo de infección.

Algunos biomarcadores son considerados factores de riesgo específico de infección severa y han sido incluidos en guías clínicas como la medición de respuesta celular específica anti CMV en relación con el desarrollo de enfermedad por CMV (266). No obstante, este factor de riesgo no es fácilmente modulable, de allí el interés de validar el rol de la HGG IgG y del déficit de anticuerpos específicos que sí lo es.

En lo referente a la HGG IgG, además de los estudios de centro único antes mencionados, un estudio de meta análisis sugirió que es un factor de riesgo en pacientes trasplantados de órgano sólido (127), pero aun así no se han incluido nuevos marcadores predictivos de infección en trasplantados en guías de práctica clínica en los últimos años. Es así como esta tesis doctoral entrega información relevante en este aspecto ya que presenta los resultados de varios estudios multicéntricos prospectivos con seguimiento a los pacientes trasplantados de corazón, pulmón y riñón adultos, donde la HGG IgG se muestra como un factor predictivo de infección severa.

Lo primero es demostrar si la cinética de la IgG es similar en todos los centros participantes, o si se afecta por las diferencias que puede haber en los protocolos de trasplante de los centros. Así, se ha demostrado que la cinética de IgG es similar en todos los centros de trasplante cardíaco y renal. Un trabajo previo demostró lo mismo en el caso del trasplante pulmonar.

Un segundo aspecto por evaluar es si hay reproducibilidad del biomarcador. En la tesis se muestran los resultados del estudio de correlación de los valores de IgG obtenidos en un laboratorio de referencia y aquellos en algunos centros participantes de trasplante cardíaco. La correlación resultó muy buena para IgG y aceptable para C3, lo que quiere decir que la cuantificación de IgG es buen candidato para uso clínico al ser reproducible el resultado en distintos centros. Luego corresponde establecer si la HGG de IgG, que ha sido evaluada como un potencial biomarcador específico de infección en trasplante de corazón en estudios de centro único (111,127), sigue mostrando dicho poder en un estudio multicéntrico. Los análisis de los datos de este trabajo han demostrado que una temprana HGG IgG postrasplante (a día 7) es un factor de riesgo independiente de infección severa en general e infección bacteriana o por CMV en particular. Sarmiento y col. demostraron previamente que otros marcadores de inmunidad humoral como la HC C3 estaban asociados con alto riesgo de infección (132,267). Este estudio demostró que una evaluación combinada de HGG IgG e HC C3 a la semana postrasplante constituye una fuerte identificación de factor de riesgo de infección importante en pacientes trasplantados cardíacos. Es importante hacer mención que la determinación de ambos marcadores inmunológicos humorales está disponible y es fácil de realizar en todos los centros participantes del estudio multicéntrico y que la correlación fue buena entre el centro coordinador y los centros colaboradores, como antes se ha mencionado. Este hallazgo es muy importante considerando la posible introducción de estos biomarcadores en la práctica clínica, ya que permitiría su rápida evaluación. De hecho, este dato de la tesis, que ha sido recientemente publicado en una revista de alto impacto en el área de trasplantes, valida su posible indicación en la rutina. La combinación de marcadores amplía el concepto de la inmunodeficiencia secundaria, que actualmente ha recobrado un

interés desde un punto de vista diagnóstico y de manejo. Al incluir ambos marcadores se evalúa el rol de la inmunidad innata (complemento) y de la adquirida (inmunoglobulinas). Ambos componentes son necesarios para el control de infecciones, de allí que se entienda que la combinación de ambos se asocie más fuertemente al riesgo de desarrollar infecciones.

Otro de los biomarcadores identificados como factor de riesgo específico de complicación infecciosa, fue cuando la determinación de títulos de anticuerpos anti CMV resulto serlo para la infección CMV, incluso con mayor poder predictivo que el clásico factor de riesgo donante positivo con receptor negativo para el estado serológico IgG para CMV. Los bajos títulos de anticuerpos anti CMV fueron asociados con alto riesgo de infección por CMV entre receptores con serología positiva para CMV en esta tesis (268). Una limitación de este biomarcador es que está basado en un ELISA que utiliza antígenos de CMV en fibroblastos. Se ha sugerido que la evaluación de la respuesta humoral anti CMV es mejor cuando se utilizan células epiteliales, lo cual se debe evaluar en futuros estudios. Por otra parte, se ha sugerido que es necesario saber que rol tiene la actividad funcional neutralizante de estos anticuerpos, lo cual debiera ser también parte de futuros trabajos en esta línea de investigación.

Bajos niveles de anticuerpos anti PN IgG a día 7 y 30 postrasplante fueron identificados en aquellos individuos más propensos a desarrollar infección bacteriana severa. Este hallazgo es muy importante teniendo en cuenta que la infección bacteriana severa ocupa el lugar más importante como complicación infecciosa en pacientes trasplantados cardíacos (136). El test de determinación de anticuerpos anti pneumococo es usado como sustituto de la respuesta inmune antipolisacárida en pacientes con infecciones recurrentes. Así una baja respuesta inmune antipolisacárida se correlaciona con un alto riesgo de infección bacteriana. Una limitación de esta evaluación es que se encuentra afectada por el tipo de vacuna pneumocócica que reciben los pacientes en el periodo pretrasplante. En este estudio todos los pacientes evaluados recibieron una dosis de vacuna que incluye 23 antígenos polisacáridos de pneumococo. Las recomendaciones actuales incluyen una vacuna conjugada que tiene 13 antígenos polisacáridos pneumocócicos para candidatos a trasplante adulto seguido

de una dosis de la vacuna polisacárida, lo que incrementa la cobertura del serotipo (270). Por ello se sugiere que a futuro nuevas formas de evaluación de la mantención de respuesta antipolisacárida postrasplante serán necesarias.

Haciendo un poco de historia fue el grupo de la Clínica de Cleveland en Estados Unidos el que comenzó con la evaluación de la HGG IgG como un probable biomarcador en trasplantados cardíacos, el que además ha sido evaluado en otro tipo de trasplantes de órgano sólido (261,271). Es así como los resultados de los estudios multicéntricos presentados en esta tesis se suman a los estudios anteriores de centro único y de meta análisis en el proceso de validación de este biomarcador.

A pesar de su baja sensibilidad un perfil humoral como $\text{IgG} < 600 \text{ mg/dl} + \text{C3} < 80 \text{ mg/dl}$ a día 7 postrasplante puede ser un marcador eficaz para monitorizar el riesgo de infección severa en trasplantados cardíacos debido a su alta especificidad.

Se propone además un sistema de puntuación inmunológica basado en parámetros de inmunidad humoral que puede ser útil para identificar a un subgrupo de trasplantados cardíacos con alto riesgo de infección severa. Es importante tener en cuenta el costo de determinación de biomarcadores que podrían ser validados en prácticas clínicas. Por ejemplo, las determinaciones de niveles IgG y C3 tienen un valor de 5 €/test, son rápidas, fáciles de realizar y como ya se mencionó tienen una buena correlación entre centros, por lo tanto, lo reafirma como un buen candidato a biomarcador.

Ya se ha demostrado que la HGG constituye un factor de riesgo en pacientes postrasplantados en estudios de centro único y ahora con un multicéntrico.

Se aprovechó la oportunidad de que esta tesis doctoral incluyese resultados de un ensayo clínico, el primero, a nuestro conocimiento en informar sobre la tasa de reconstitución de IgG y de anticuerpos específicos, incluyendo anticuerpos anti CMV, en un ensayo clínico realizado en receptores de corazón que desarrollaron HGG IgG tras el trasplante.

El ensayo clínico es otro escenario durante el cual se puede validar el concepto de un biomarcador. La hipótesis es que la reconstitución del biomarcador puede conducir a una disminución del problema clínico, en este caso la prevalencia de infecciones. Por

tanto, si se demuestra que el aumento de niveles de IgG se asocia con disminución en la tasa de infecciones, entonces se valida aun más el valor del biomarcador.

Como sabemos, los productos de IGIV contienen una amplia variedad de anticuerpos específicos (272,273). En el ensayo clínico hemos demostrado que varios anticuerpos específicos aumentan tras la introducción de la IGIV. Excepciones fueron los anticuerpos anti pneumococo y anti varicela. Anteriormente, en estudios previos, el equipo investigador que dirige esta tesis demostró una disminución progresiva de los niveles de anti-PN en el período posterior al trasplante (136). Los títulos de anti-PN se mantuvieron estables una vez que se introdujo IGIV, lo que interpretamos que es parte del efecto de la terapia administrada. La falta de aumento de anticuerpos anti-varicela tiene una explicación técnica. Muchos pacientes tenían un nivel por encima del valor de corte antes del trasplante. En cuanto a los anticuerpos anti-HBs, el título de anticuerpos aumenta. En los pacientes no vacunados, la positividad anti-HBs se asocia con la transmisión pasiva de anticuerpos protectores a través de IGIV (274). También se observó un aumento significativo en los anticuerpos *anti-haemófilus influenzae* después de la introducción de IGIV. Se ha sugerido que el aumento de los títulos de *anti-haemófilus influenzae* después de la IGIV está asociado con un mejor control de las infecciones bacterianas (275). Aunque estos componentes de la inmunidad humoral podrían desempeñar un papel en el control de la infección, reconocemos que no es el único mecanismo potencial de beneficio de la IGIV. Por ejemplo, la IGIV intacta aumenta la actividad opsonica contra diversas bacterias resistentes a los fármacos (276). Las infusiones también reconstituyen la distribución de subclases de IgG, aunque esto no lo hemos cuantificado.

Hemos demostrado que los niveles de IgG aumentaron significativamente en los pacientes tratados con IGIV. Es interesante comprobar que el aumento es selectivo del isotipo que tienen estos productos (IgG) y no otros como la IgA de la que tan sólo hay trazas en las IGIV. Los niveles de IgG no volvieron a la normalidad en todos los casos participantes del ensayo clínico. Los estudios futuros deberían evaluar el nivel biológico de IgG que es necesario para asegurar un control óptimo de la infección en los receptores de corazón (277). Los niveles de IgG volvieron a la normalidad durante

el seguimiento en sólo 2 casos de HGG IgG sin administración de IGIV. Con esto se cumple una de las hipótesis del modelo, hay reconstitución de niveles de IgG. El posible rol protector, incluso sin alcanzar nivel normal en todos los puntos posiblemente se deba a los otros mecanismos protectores de la IGIV.

Entre los mecanismos protectores de la IGIV están:

- ✓ Infusión de moléculas intactas de IgG;
- ✓ Vida media similar a la IgG fisiológica;
- ✓ Amplio espectro de anticuerpos antibacterias y antiviruses;
- ✓ Prevención de la unión de antígenos bacterianos y virales al complemento y células diana;
- ✓ Neutralización de agentes infecciosos y superantígenos;
- ✓ Eliminación de productos microbianos (p.e. toxinas);
- ✓ Potenciación de la opsonización;
- ✓ Retirada de inmunocomplejos en exceso de antígeno, los cuales son inmunosupresores;
- ✓ Mecanismos idiotípicos y anti-idiotipo que disminuyen las consecuencias de las infecciones.
- ✓ Potenciación de respuestas de células T.

En este trabajo se ha demostrado que con la infusión de IGIV algunos de estos mecanismos se modulan (incremento de anticuerpos específicos). Será interesante considerar la evaluación de los otros mecanismos.

Yamani y col. (131) evaluaron previamente el papel de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina anti CMV específica en pacientes con HGG IgG moderada utilizando la misma definición (IgG < 500 mg/dL). Utilizaron una GGIV al 5% en 13 pacientes vs placebo en 10. En este estudio encontraron un impacto clínico positivo en la tasa de infección sintomática por CMV. No tuvieron impacto en la tasa de infección CMV y no se analizó si impactó en la tasa de infecciones bacterianas. Se utilizó un enfoque

diferente, a saber, IGIV específica anti CMV mientras que en nuestro estudio se utilizó IGIV no específica. Además, en nuestro estudio, iniciamos el protocolo basado en monitorización inmunológica, es decir, tan pronto se detectó un nivel bajo de IgG ($\text{IgG} < 500 \text{ mg/dL}$). De hecho, el 50% de los casos tratados en nuestro estudio comenzó la terapia con IGIV tan pronto como desde 1 semana después del trasplante. En el ensayo de Yamani y col (131), en cambio, el tiempo promedio transcurrido entre el trasplante y la detección de HGG fue de 111 días (15 días en el nuestro) y los autores no discutieron el impacto de la inmunoglobulina anti CMV sobre la tasa de infecciones bacterianas. Ha de tenerse en cuenta que la mayoría de las infecciones bacterianas y por CMV debutan durante los primeros 3 meses tras el trasplante.

Encontramos una menor tasa de infección bacteriana en pacientes tratados con IGIV. Es posible que se haya debido al comienzo temprano de las infusiones de IGIV. Por otro lado, el objetivo de Yamani y col. (131) fue obtener niveles de $\text{IgG} > 500 \text{ mg/dL}$, mientras que nuestro objetivo era alcanzar niveles normales de $\text{IgG} (>750 \text{ mg/dL})$. Esto puede indicarnos de manera indirecta el grado de reconstitución necesario para controlar infecciones bacterianas. Por otro lado, el número medio de dosis de IGIV anti CMV para mantener $\text{IgG} > 500 \text{ mg/dL}$ en el ensayo de Yamani (131) fue de 1,4; mientras que en nuestro ensayo se administró una media de 3.9 dosis de IGIV no específica para mantener $\text{IgG} > 750 \text{ mg/dL}$. Además, en nuestro ensayo se utilizaron dosis de IGIV de 200 a 300 mg / kg, mientras que en el ensayo de Yamani dosis más bajas (150 mg / kg). Estudios futuros deberían investigar si estas diferencias podrían tener un impacto en el desarrollo de infecciones graves bacterianas y también por CMV, ya que es probable que a ello se haya debido.

Sugerimos por tanto que una introducción más temprana y mayores dosis de IgG podrían ser necesarias para la prevención de infecciones bacterianas graves en receptores cardíacos con HGG. Finalmente, nuestro estudio piloto evaluó la utilidad de esta estrategia en un entorno inmunosupresor específico. La mayoría de nuestros pacientes recibieron inducción no citolítica y la inmunosupresión de mantenimiento basada en tacrolimus, mientras que en el estudio de Yamani y col. (131), ninguno de los pacientes recibió terapia de inducción no citolítica y la ciclosporina fue el

anticalcineurínico administrado a la mayoría de los pacientes asignados al azar para recibir CMV IGIV.

En consecuencia, esta estrategia parece útil en contextos inmunosupresores específicos, al menos para prevenir la enfermedad por CMV.

Los resultados preliminares de este ensayo sugieren que los pacientes tratados con IGIV en comparación con los pacientes con HGG que fueron previamente evaluados, pero no incluidos en el ensayo clínico y con pacientes que no desarrollaron HGG, se infectaron menos. Se observó una prevalencia significativamente más baja de infección grave en pacientes tratados con IGIV que en pacientes con HGG, pero sin IGIV y tasas de infección similares a las observadas en receptores sin HGG. Los pacientes con HGG sin IGIV tuvieron 4 veces más probabilidades de desarrollar infecciones graves que los pacientes tratados con IGIV. Esta es la segunda parte de la hipótesis de este modelo que se confirma: la terapia con IGIV se asocia con una menor tasa de infección.

El sesgo de selección resultante del análisis de estos grupos y la pequeña muestra son limitaciones importantes de este estudio. Algunas diferencias entre grupos podrían ser explicadas por el número de pacientes estudiados. El grupo de HGG sin IGIV incluyó a un paciente que no se adhirió al tratamiento con IGIV, 3 pacientes que no cumplieron con los criterios de edad y 1 paciente con un evento trombótico previo. Por lo tanto, este grupo puede estar intrínsecamente en mayor riesgo de infección en el establecimiento de HGG, a pesar de que estas variables no fueron identificadas como factores de riesgo independientes de infección en nuestro centro. Después del ajuste por estos factores de confusión, el alto riesgo siguió siendo significativo, lo que de alguna manera corrige esta limitación del estudio.

Debe tenerse en cuenta que el estudio no incluyó la población típica post-trasplante, ya que los pacientes con HGG fueron seleccionados para la terapia con IGIV. La prevalencia de infección grave que observamos entre los pacientes con HGG sin IGIV analizados en este estudio fue similar a la observada en receptores de HGG en nuestro centro antes del inicio del ensayo clínico. Cincuenta y cuatro de los 137 receptores cardíacos, evaluados entre septiembre de 2002 y enero de 2011, desarrollaron IgG HGG. Cuarenta de estos 54 pacientes desarrollaron infecciones graves (74%). En el

período posterior a la última visita del ensayo en octubre de 2014, se realizaron 25 trasplantes de corazón en el centro de estudio. Nueve de los 11 (81,8%) receptores con IgG HGG durante los primeros 3 meses después del trasplante han desarrollado infecciones graves durante los primeros 6 meses después del trasplante. La confirmación de estas asociaciones observadas antes y después del ensayo da fortaleza a los resultados de esta parte de la tesis.

Otras variables de resultado muy importantes analizadas incluyen la menor prevalencia de infección *por Clostridium difficile* y que en los pacientes tratados con IGIV no se produjeron nuevos ingresos por infección mientras que en los otros 2 grupos si.

Teniendo en cuenta el potencial impacto negativo de los anticuerpos específicos de donante tras el trasplante sobre el resultado clínico y la supervivencia de los pacientes, es interesante que durante el seguimiento sólo los pacientes tratados con IGIV estuvieran libres de desarrollar estos anticuerpos, aunque la diferencia fue no estadísticamente significativa.

El enfoque que utilizamos para detectar el factor de riesgo (diseñado para permitir la modificación muy temprana de HGG y monitoreo inmune de anticuerpos específicos) es original. Nuestros resultados sugieren, preliminarmente, que la IGIV profiláctica temprana guiada por la prueba de IgG podría reducir la frecuencia de infecciones graves en los receptores del corazón con HGG postrasplante.

Ha sido una suerte poder analizar este factor de riesgo al mismo tiempo en un estudio multicéntrico y en un ensayo clínico.

Como ya se ha mencionado la HGG IgG en pacientes trasplantados cardíacos constituye un riesgo elevado de infección (128,223). Al analizar los datos extraídos del estudio multicéntrico realizado en 5 centros de trasplante pulmonar, destaca nuevamente la HGG como un factor de riesgo. Distintos trabajos han observado niveles de IgG por debajo de 600 mg/dl postrasplante.

Una diferencia entre trasplante cardíaco y pulmonar es la falta de asociación de alteraciones cuantitativas de C3 con infecciones en el caso del último. En trasplante

cardíaco la HC es un factor predisponente a infección no solo de infección general sino de algunas específicas como bacterianas o por CMV (133).

Al igual que en estudios previos en trasplante cardíaco (133) y renal (128, 224), en el trasplante pulmonar la HGG IgG también se asoció específicamente con infecciones fúngicas y por CMV. Al hacer un análisis de regresión logística univariante los pacientes con HGG IgG < 600 mg/dl a los 7 días tras el trasplante tuvieron más riesgo de desarrollo de infecciones fúngicas y CMV, independientes del centro donde se realizó el trasplante.

Así también al analizar niveles de C4 < 20 mg/dL pre trasplante encontramos mayor asociación con infección bacteriana, otros biomarcadores permanecieron en el modelo final pero no alcanzaron significación estadística.

Estudios futuros podrían apuntar a investigar si hay perfiles combinados de biomarcadores que puedan ser de utilidad clínica en la práctica en trasplante pulmonar.

Debido a que todos los trasplantados pulmonares recibieron indicación de vacuna anti pneumocócica, se analizó la respuesta frente a antígenos de polisacáridos.

La cinética de los anticuerpos anti pneumococo IgA e IgM evidenció un descenso de valores postrasplante que puede ser interpretado como una disminución de la inmunidad específica antibacteriana, lo cual podría contribuir a una predisposición a infecciones bacterianas.

De hecho, se observó que los pacientes con un nivel de anticuerpos anti-PN de isotipo IgM menores a 5 mg/dl al día 7 postrasplante pulmonar tuvieron más riesgo de desarrollo de infecciones bacterianas.

Sarmiento y col. describieron previamente el descenso de anticuerpos anti-PN IgG en pacientes tras el trasplante cardíaco, lo cual confirmamos en esta tesis en el estudio multicéntrico antes descrito. La menor capacidad opsonizante asociada a este descenso podría explicar la tendencia a la infección bacteriana (136).

Por otra parte, sabemos de la alta prevalencia de infección por CMV en pacientes trasplantados pulmonares, donde es importante tener en cuenta la condición de

seronegatividad del donante y del receptor en relación con indicación de profilaxis antiviral. Aunque sin significación estadística, el nivel de anticuerpos específicos anti CMV pretrasplante mostró asociación con desarrollo de enfermedad CMV (266). Por supuesto hay que tener en cuenta el rol de la inmunidad celular específica anti-CD8+ un componente no evaluado en esta tesis pero que el equipo investigador ha demostrado que junto con la inmunidad humoral específica puede identificar bien el riesgo de infección CMV.

Finalmente, en el estudio multicéntrico de trasplante renal se evidencia una disminución significativa de todos los biomarcadores en el día 7 y 30 en comparación con los valores basales con la excepción de IgM. La prevalencia general de HGG IgG (IgG <700 mg / dl) fue de 11,8% al día, 31,4% al día 7 y 30,6% al día 30 asociada a infección. Nuevamente este estudio apoya la idea de monitoreo sistemático del estado inmune humoral postrasplante renal para identificar pacientes con mayor riesgo de complicaciones infecciosas. Pacientes con riesgo de HGG postrasplante adquirida merecen una estrecha vigilancia, una profilaxis prolongada y, eventualmente, una disminución de la terapia inmunosupresora. La evaluación de los niveles séricos de inmunoglobulina por nefelometría constituye una técnica asequible y fácilmente disponible para la mayoría de los laboratorios (124,261), en comparación con otros ensayos de monitorización inmunológica que requieren más tiempo y gasto. Además, ya hemos demostrado que la HGG es una condición potencialmente reversible demostrando el impacto de la terapia con IGIV preventiva en la ocurrencia de infección, en receptores de trasplante de corazón (261,278, 279) lo cual podría ser aplicable a trasplante renal.

La prevalencia de HGG IgG (<700mg/dl) en la evaluación basal en nuestro estudio (11,8%) fue muy similar a la encontrada en cohortes similares de receptores de trasplante renal (15), y menor que otros tipos de trasplante de órgano sólido, incluyendo trasplante de hígado (15,7%) o pulmón (10%) (112,220).

El hallazgo más relevante de este estudio probablemente se refiere al valor predictivo de la monitorización inmune humoral, ya se ha mencionado la relación entre HGG e infección en otro tipo de trasplante de órgano sólido (128,131, 133, 220,225).

La HGG basal no ejerció un efecto significativo sobre la incidencia de infección temprana, por el contrario, los niveles séricos de inmunoglobulina parecían estar asociados con las tasas de infección durante los períodos intermedio y tardío.

La alta prevalencia de anticuerpos anti-polisacárido de pneumococo de isotipo IgG menores a 5 mg/dl al día 7 postrasplante también fue considerada un factor que predispone a infección bacteriana y como ya se comentó previamente, está en estrecha relación con vacuna que reciban los pacientes (136).

Durante el seguimiento alrededor de un 10% de los receptores desarrollaron al menos un episodio de infección por CMV. El nivel de IgG en el día 30 fue menor en los pacientes que desarrollaron infecciones por CMV tras el trasplante en comparación con los pacientes sin esta complicación. El análisis ROC reveló una especificidad alta para el desarrollo de la infección por CMV del punto de corte seleccionado para la definición de HGG. En el análisis de regresión logística, los receptores de riñón con IgG <700 mg / dL al día 30 fueron tres veces más propensos a desarrollar infección por CMV que los pacientes con valores más altos.

Nuevamente en este estudio multicéntrico, los receptores de riñón con niveles más bajos de IgG después del trasplante tenían un mayor riesgo de desarrollar infecciones por CMV, lo que sugiere el papel de la inmunidad humoral al control de CMV (280). Estos pacientes pueden necesitar una profilaxis antiviral prolongada.

Viendo en perspectiva los 3 trasplantes de órgano sólido estudiados hay algunos puntos que son similares en los 3, pero otros claramente diferenciados. La HGG IgG es el único parámetro que se produce sistemáticamente en los 3, siendo la cinética de IgG parecida en los 3 órganos. Es cierto también que la cinética de descenso de la IgG es menos clara en los receptores renales. Posiblemente por ello el punto de corte identificado como factor de riesgo fue algo mayor. Esto es importante, es posible que no sea viable utilizar la misma definición de HGG en todos los órganos. Estudios previos han sugerido que son los niveles graves de HGG los que más se asocian al riesgo de infección. La limitación del tamaño muestral hace que el número de pacientes con HGG grave sea bajo y esto unido al número limitado de algunos eventos de infección limite la confirmación de este concepto de HGG grave como mejor

biomarcador. Por tanto, hacen falta más estudios con más pacientes para evaluar estas consideraciones.

En los 3 trasplantes de órgano sólido evaluados es sistemática la asociación entre HGG IgG postrasplante y el desarrollo de infección por CMV. En nuestra opinión esta es una sólida demostración del importante rol que tiene la inmunidad humoral para el control de esta complicación infecciosa.

Desde un punto de vista de patogenicidad no obedece a un patrón clásico de asociación ya que lo que uno espera más de este biomarcador es riesgo de infección bacteriana. El ensayo termina de demostrar el rol entre HGG IgG y el desarrollo de infección CMV. Cuando se administra IGIV a pacientes con HGG la prevalencia de enfermedad CMV disminuye.

Coherentemente se ha visto en trasplante cardíaco y pulmonar una asociación entre niveles más bajos de anticuerpos anti CMV y el desarrollo de infección CMV.

Ha sido interesante observar que la asociación de HGG IgG e infección bacteriana es clara en trasplante cardíaco mientras que no lo es en trasplante pulmonar. Una posible explicación reside en el reducido número de pacientes del estudio en trasplante pulmonar.

El componente de complemento parece más útil en trasplante cardíaco. Esto es explicable probablemente por el tipo de acto quirúrgico que incluye circulación extracorpórea y frecuentemente asocia dispositivos de asistencia ventricular.

En cuanto al componente traslacional de la tesis hay varios aspectos que deseamos destacar. Al tratarse de estudios multicéntricos, contribuye en el proceso de validación de la HGG IgG postrasplante de órgano sólido como factor de riesgo de infección grave. Una de las publicaciones que ha generado la tesis, la del estudio multicéntrico de trasplante cardíaco, ha formado parte recientemente de 2 expedientes de evaluación a nivel de organismos internacionales. El primero es la actualización de los factores de riesgo inmunológicos en la enfermedad por CMV que ha realizado un grupo de expertos de la *Transplantation Society* (Toronto, marzo 2017, con participación del Dr. Carbone). Gracias a los datos de esta publicación este parámetro

ha sido incluido en una recomendación que dice: *“Se sugiere la determinación de IgG en situaciones en las que el CMV es difícil de controlar”*. Cuando esta recomendación salga publicada, previsiblemente en 2018, la determinación de IgG debería pasar a ser práctica habitual siguiendo las recomendaciones de esta publicación que son una guía utilizada por los equipos de trasplante. El segundo es la utilización de los resultados del ensayo preventivo de IGIV en pacientes con HGG por un grupo de expertos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Dicha agencia esta evaluando la evidencia disponible sobre el uso de IGIV en distintos escenarios de inmunodeficiencia secundaria como enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos de células B y trasplante de órgano sólido. El estudio multicéntrico de trasplante cardíaco también forma parte del expediente de la EMA. Siendo muy pocos los estudios que han estudiado el rol de la IGIV en trasplante de órgano sólido con selección de pacientes con inmunodeficiencia secundaria pasa a ser una importante aportación de esta tesis y sus publicaciones relacionadas con este tema.

En resumen, los resultados de la tesis doctoral pueden contribuir a cambiar la práctica clínica en el campo de la monitorización inmunológica y en el de la reconstitución de un factor de riesgo fácilmente explorable y ampliamente disponible en los centros trasplantadores.

La tesis también tiene limitaciones. Pese al esfuerzo del equipo investigador, el tamaño muestral alcanzado, aunque suficiente según los cálculos de tamaño muestral realizados que se hicieron para los análisis que se exhiben, no alcanzó el tamaño que ahora se exige en este tipo de estudios. Evidencia de ello es la presencia de intervalos de confianza amplios en algunos biomarcadores. Es previsible que con poblaciones mayores estos se ajusten mejor. Sin embargo, las diferencias en la mayoría de los casos eran muy grandes lo cual hace pensar que incluso al aumentar el tamaño muestral todas las asociaciones evaluadas seguirán siendo significativas. Por otro lado, el número de pacientes incluido en el ensayo clínico es muy bajo. Todo lo cual apunta a que son necesarios nuevos estudios con más pacientes.

La tesis que se presenta es un buen punto de partida desde el punto de vista metodológico y desde la perspectiva de que varias de las hipótesis han quedado

claramente contrastadas. Toda esta información queda al servicio de futuros investigadores en este campo en el que las infecciones graves siguen siendo una barrera para la supervivencia de pacientes trasplantados.

VII CONCLUSIONES

1. En un estudio multicéntrico de trasplantados cardiacos, las cinéticas de los biomarcadores de inmunidad humoral, especialmente la IgG, fueron similares en los distintos centros participantes.
2. Se ha confirmado que la hipogammaglobulinemia IgG definida como niveles de IgG < 600 mg/dl a la semana del trasplante cardiaco es un factor de riesgo de infección global, así como de infecciones bacterianas y por CMV.
3. Un perfil de inmunidad humoral que incluye niveles tempranos de IgG < 600mg/dl y niveles de C3 < 80 mg/dl puede ser un marcador eficaz para monitorizar el riesgo de infección severa en trasplantados cardiacos.
4. Niveles de anticuerpos anti-polisacárido de neumococo de isotipo IgG menores a 5 mg/dl post trasplante cardiaco se asocian a mayor riesgo de infección bacteriana grave.
5. Títulos menores de anticuerpos específicos frente a CMV post trasplante cardiaco se asocian con riesgo de mayor desarrollo de infección por CMV.
6. La reproductibilidad de los niveles de IgG y C3 se validó tras confirmar una buena correlación entre los valores testados en el centro coordinador y los centros participantes, lo cual es importante de cara a la introducción generalizada de estos biomarcadores en la práctica clínica.
7. Se propone una escala de riesgo de infección grave basada en parámetros de inmunidad humoral que puede ser útil para identificar a un subgrupo de trasplantados cardiacos con alto riesgo de infección severa.
8. La hipogammaglobulinemia IgG, definida como niveles <600 mg/dl a la semana post trasplante de pulmón es un factor de riesgo de infección por CMV y fúngica.
9. Niveles de anticuerpos anti polisacáridos de neumococo isotipo IgM menores a 5 mg/dl al día 7 post trasplante pulmonar se asoció a más riesgo de desarrollo de infecciones bacterianas.

10. Títulos menores de anticuerpos específicos frente a CMV en el periodo pre trasplante se asocian con el desarrollo de infección CMV en el periodo post trasplante pulmonar.
11. La hipogammaglobulinemia IgG, definida como IgG < 700 mg/dl al mes del trasplante renal, es un factor de riesgo de infección CMV.
12. La administración de IGIV en un ensayo clínico de trasplantados cardiacos con hipogammaglobulinemia se asoció con reconstitución de niveles de IgG y de anticuerpos específicos.
13. La reconstitución de IgG tras administración de temprana de IGIV en trasplantados cardiacos con hipogammaglobulinemia IgG tras el trasplante se asocia con una disminución de la prevalencia de infecciones.
14. Esta Tesis Doctoral contribuye a la validación de la hipogammaglobulinemia IgG post trasplante como biomarcador de riesgo de infección, el cual podría por ello proponerse para uso clínico en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido.

VIII PUBLICACIONES Y TRABAJOS DERIVADOS DE ESTA TESIS

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

Sarmiento E, **Jaramillo M**, Calahorra L, Fernandez-Yañez J, Gomez-Sanchez M, Crespo-Leiro MG, Paniagua M, Almenar L, Cebrian M, Rabago G, Levy B, Segovia J, Gomez-Bueno M, Lopez J, Mirabet S, Navarro J, Rodriguez-Molina JJ, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Evaluation of humoral immunity profiles to identify heart recipients at risk for development of severe infections: A multicenter prospective study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(5):529-539. Doi: 10.1016/j.healun.2016.10.004. Epub 2016 Oct 17.

Sarmiento E, Diez P, Arraya M, **Jaramillo M**, Calahorra L, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Sousa I, Hortal J, Barrio J, Alonso R, Muñoz P, Navarro J, Vicario J, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Early intravenous immunoglobulin replacement in hypogammaglobulinemic heart transplant recipients: results of a clinical trial. *Transpl Infect Dis*. 2016; 18(6):832-843. Doi: 10.1111/tid.12610. Epub 2016 Oct 25.

Sarmiento E, Arraya M, **Jaramillo M**, Diez P, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Navarro J, Carbone J. Intravenous immunoglobulin as an intervention strategy of risk factor modification for prevention of severe infection in heart transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2014 Dec; 178 Suppl 1:156-8. Doi: 10.1111/cei.12552.

OTRAS PUBLICACIONES

Lanio N, Sarmiento E, Gallego A, Calahorra L, **Jaramillo M**, Navarro J, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Ruiz M, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Alterations of naïve and memory B-cell subsets are associated with risk of rejection and infection in heart recipients. *Transpl Int*. 2013; 26(8):800-12. Doi: 10.1111/tri.12131.

COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Trasplante Cardíaco

E. Sarmiento, J Fernandez-Yañez, J Palomo, MA Gomez-Sanchez, MG Crespo, MJ Paniagua, L Almenar, M Cebrian, G Rabago, B Levy, J Segovia, M Gomez Bueno, J Lopez, L Garcia-Guereta, S Mirabet, **M Jaramillo**, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. Validation of humoral immunity profiles to identify heart recipients at risk for development of severe infections: a multicenter prospective study. ISHLT 33rd Annual Meeting and Scientific Sessions. Montreal, Canada. 2013. Comunicación oral.

E Sarmiento, **M Jaramillo**, J Fernandez-Yañez, J Palomo, MA Gomez-Sanchez, MG Crespo-Leiro, MJ Paniagua, L Almenar, M Cebrian, G Rabago, B Levy, J Segovia, M Gomez Bueno, J Lopez, L Garcia-Guereta, S Mirabet, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. Humoral immunity profiles to identify cmv-seropositive heart recipients at risk of cmv disease: a prospective multicenter study. ISHLT 34th Annual Meeting and Scientific Sessions. San Diego. USA. 2014. Comunicación oral.

E. Sarmiento, **M Jaramillo**, J Rodriguez-Molina, J Navarro, J Palomo, J Fernandez-Yañez, J Carbone. Heart recipients with a lower response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine are at significant risk of bacterial infection after transplantation. ISHLT 34th Annual Meeting and Scientific Sessions. San Diego. USA. 2014. Comunicación oral

E. Sarmiento, J Fernandez-Yañez, J Palomo, MA Gomez-Sanchez, MG Crespo, MJ Paniagua, L Almenar, M Cebrian, G Rabago, B Levy, J Segovia, M Gomez Bueno, J Lopez, L Garcia-Guereta, S Mirabet, **M Jaramillo**, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. Validación de marcadores de inmunidad humoral asociados a riesgo de infección grave en trasplante cardíaco: identificación de perfiles patogénicos en un estudio multicéntrico prospectivo. 12 congreso Societat catalana de Trasplantament. Barcelona 2013. Comunicación Oral.

E. Sarmiento, **M Jaramillo**, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Fernandez-Yañez, J Palomo, MA Gomez-Sanchez, MG Crespo, MJ Paniagua, L Almenar, M Cebrian, G Rabago, B Levy, J Segovia, M Gomez Bueno, J Lopez, L Garcia-Guereta, S Mirabet, J Carbone. Evaluation of humoral immunity profiles as a better strategy to identify heart recipients at risk for development of severe infections: a multicenter national prospective study FIS081430. XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Salamanca. 2013. Comunicación oral.

J Carbone, P Diez, M Araya, **Jaramillo M**. Hypogammaglobulinemia Can Be Immunomodulated as a Risk Factor of Infection in Heart Recipients by Preventive Use of Intravenous Immunoglobulin: Results of a Clinical Trial. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 34 (4), S124.

Carbone J, Diez P, Arraya M, **Jaramillo M**, Calahorra L, Fernandez-Yanez J, Hortal J Linking PID Therapies with Solid Organ Transplantation: A New Strategy to Prevent Severe Infection in Heart Transplantation. Journal of Clinical Immunology 2014, 34: s476-s476.

J. Carbone, J. Fernandez-P Diez, M Arraya, J Palomo, J Navarro, **M Jaramillo**, E Sarmiento. Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin as Prophylactic Treatment for Severe Infection in Heart Recipients with IgG Hypogammaglobulinemia: Abstract# B1250. American Journal of Transplantation. 2014;14: 426.

E. Sarmiento, P Diez, M Arraya, **M Jaramillo**, L Calahorra, J Fernandez-Yañez, J Palomo, A Villa, I Souza, P Muñoz, M Valerio, J Navarro, J Hortal, J Carbone. Personalized preventive use of intravenous immunoglobulin as a new strategy for immunomodulation of hypogammaglobulinemia as a risk factor of infection in heart recipients: results of a phase II clinical trial. Reunión de la Sociedad Madrileña de Inmunología. Madrid. 2014.

Trasplante Pulmonar

E. Sarmiento, J Cifrian, R Laporta, P Ussetti, C Bravo, S López, P Morales, A De Pablos, **M Jaramillo**, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. Immunologic monitoring of igt to identify lung recipients at risk of opportunistic infections: prospective multicenter study. ISHLT 33rd Annual Meeting and Scientific Sessions. Montreal, Canada. 2013. Comunicación oral. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 32: Issue 4, S168.

E. Sarmiento, J Cifrian, Rosalia L, P Ussetti, C Bravo, S López, P Morales, A De Pablos, **M Jaramillo**, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. Evaluación de marcadores de inmunidad humoral asociados a riesgo de infección oportunista en trasplante pulmonar: identificación de perfiles patogénicos en un estudio multicéntrico prospectivo. 12 congreso Societat catalana de Trasplantament. Barcelona 2013. Comunicación Oral.

M Jaramillo, E Sarmiento, J Cifrian, R Laporta, P Ussetti, C Bravo, S López, A De Pablos, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. Evaluation of new igm and iga anti-polysaccharide antibody elisa tests to identify severe infection risk in a cohort of lung recipients. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Badajoz. 2014. Comunicación oral.

E. Sarmiento, **M. Jaramillo**, J. Navarro, J. Rodriguez-Molina, J. Cifrian, R. Laporta, P. Ussetti, C. Bravo, S. Lopez, A. De Pablos, P. Morales, J. Carbone. Low IgM Anti-Polysaccharide Antibody Response and Severe Infection in a Cohort of Lung Recipients. Journal of for Heart and Lung Transplantation 2014; 33 (4): Supplement, S153.

J Carbone, J Cifrian, M Lopez-Hoyos, C Bravo, S Lopez, P Ussetti, R Laporta, A de Pablos, D Pleguezuelo, A Sole, **M Jaramillo**, J Navarro, JJ Rodriguez-Molina, E Sarmiento. Pre-transplant humoral immunity risk factors of infection in Lung Transplantation: Results of a Multicenter Study. Second European Cardio Thoracic Transplant Association Meeting. Barcelona 2016. Comunicación oral.

Trasplante Renal

Sarmiento E, Calahorra L, **Jaramillo M**, Rodríguez-Ferrero M, Lopez-Hoyos M, Arias M, Mezzano S, Perello M, N Lanio, J Navarro, J Carbone. Defining early humoral immunity risk factors of infection in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study. Congreso de la Sociedad Española de Trasplante. Santander 2016. Comunicación oral.

Maria Jaramillo, Elizabeth Sarmiento, Maria Rodríguez-Ferrero, Marcos Lopez-Hoyos, Manuel Arias, Sergio Mezzano, Manuel Perello, Nallibe Lanio, Joaquin Navarro, Javier Carbone. IgG Hypogammaglobulinemia is a Risk Factor of CMV Infection: Results of a Prospective Multicenter Study in Kidney Transplantation Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza. 2017. Comunicación Oral.

Otras Comunicaciones a Congresos

Sarmiento, E., Rodriguez-Molina, J. J., Navarro, J., **Jaramillo, M.**, Fernandez-Cruz, E., Carbone, J. Rodríguez, C. The magnitude of the antibody burden associated with control of infection in solid organ transplantation: new concepts. Journal of Clinical Immunology 2012; 32: 262-262.

E. Sarmiento, J Cifrian, **M Jaramillo**, R Laporta, P. Ussetti, C. Bravo, S. López, A. Sole, P. Morales, A de Pablos, J. Navarro, J. Rodriguez-molina, J. Carbone. Kinetics of humoral immunocompetence parameters in lung recipients: Prospective multicenter study. First esot/american transplant congress meeting. Madrid. 2014

Carbone J, **Jaramillo M**, Calahorra L, Gallego A, Navarro J, Sarmiento, E. IGM and IGA Anti-Pneumococcal Capsular Polysaccharide Antibodies Assessed by a New Elisa Assay: A Potential Biomarker of Clinical Outcome in CVID. Journal of Clinical Immunology 2014; 34: s476-s476.

Rodriguez-Molina, J. J., Herraiz-Nicuesa, L., Navarro, J., Sarmiento, E., **Jaramillo, M.**, Carbone, J., Fernandez-Cruz, E. Modification of a standard Elisa for the amplification of the analytical range for quantification of IgG specific antibodies against pneumococcal capsular polysaccharide. *Journal of Clinical Immunology* 2012; 32: 260-260.

L. Calahorra, J. Cifrian, E. Sarmiento, I. Ezzahouri, C. Bravo, S. Lopez, R. Laporta, P. Ussetti, A. Sole, A. De Pablos, **M. Jaramillo**, J. Carbone. Elevated Serum BAFF Levels Are Associated with an Increased Risk of Acute Rejection in Lung Recipients. 37th Annual Meeting and Scientific Session. International Society for Heart and Lung Transplantation. San Diego. Estados Unidos. 2017. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2017; 36: Issue 4, S402.

E. Sarmiento, A. Gallego, S Garcia, **M Jaramillo**, L Calahorra, J Carbone. Clinical immunology training and learning for non-medical immunology senior registrars and research fellows: why not? XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Badajoz. 2014. Mesa de Innovación Docente. Comunicación oral.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving pattern of infection. *Infect. Dis. Clin. North Am*; 2010. 24 (2), 273–283.
2. Montoya G, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, Giannetti N, Miller J, Remington JS. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *CID*; 2001. 33: 629 – 640.
3. Taylor DO, Edwards LB, and Boucek MM, Trulock EP, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentythird official adult heart transplantation report. *J Heart Lung Transplantation* 2006; 25: 869-879
4. Carbone J, Lanio N, Gallego A, Sarmiento E. Immune monitoring to predict the development of infections after immunosuppression for solid organ transplantation and autoimmune diseases. *Curr. Drug Saf.* 2008; 3(2), 91–99.
5. Carrel A. Guthrie CC: The transplantation of veins and organs, *Am Med* 1905; 10: 1101-1102.
6. Reynolds J, Cediel JF, Payán C. Christian Barnard: 40 años del primer trasplante de corazón humano. *Colomb Med* 2007; 38: 440-442
7. Mann FC, Priestley JT, Markowitz JJ, Yater WM. Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surg.* 1933; 26 (2):219-224.
8. Démijov, VP. Experimental transplantation of vital organs. New York Consultant's Bureau, 1962.
9. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J* 1999; 26(3): 198-205.
10. Stinson EB, Dong E, Iben AB, Shumway NE. Cardiac transplantation in man. Surgical aspects. *Am J Surg.* 1969; 118(2):182-187.
11. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg forum* 1960; 11:18.

12. Hardy JD, Chavez CM, and Kurrus FD, Webb WR. Heart Transplantation in man: Development studies and report of a case. JAMA 1964; 118: 1132.
13. Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J. 1967; 41(48): 1271-1274.
14. Stinson EB, Dong E, Schoroeder JS, Harrison DC, Shumway NE. Initial clinical experience with heart transplantation. Am J Cardiol. 1968; 22(6):791-803.
15. Griepp R B: A decade the human heart transplantation. Transplant Proc 1979; 11(1): 285-292.
16. Borel J.F. The history of cyclosporine-A and its significance. En: White DJG, editor. Cyclosporine-A: Proceedings of an International Conference on Cyclosporine-A. New York: Elsevier North Holland; 1982.
17. Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321:1725-1738.
18. Figuera Aymerich, D. [The history of heart transplant in Spain] Rev.Esp Cardiology, 1995. 48 Suppl7: p.7-10.
19. González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Villa A, Delgado J, Roig E, Lage E, González-Costello J. Spanish Heart Transplantation Registry. 25th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2013). Rev ESP Cardiol. 2015; 15(B):31-42.
20. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant. 2015; 34(10):1264-1277.
21. Allison, A.C., Immunosuppressive drugs, the first 50 years and the glance forward. Immunopharmacology, 2000.47 (2-3): 63-83.

22. Stepkowski, S M. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med* 2000. 2(4). P1-23.
23. Halloran, PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*.2004.351 (26) p: 2715-29.
24. Wang, D.CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappa B activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10 and I kappa B kinase beta to the immunological synapse through CARMA 1. *Mol Cell Biol.*, 2004. 24(1): p 164-171.
25. Chan GLC, Gruber SA, Skjei KL. Principles of immunosuppression. *Crit Care Clin*. 1990;6:841.
26. Barnes. PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2005, 25(3): P.451-468.
27. Stahn, C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgereit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol*, 2007.275 (1-2): p.71-78.
28. Wikstrom AC, Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting proteins for glucocorticoid responsiveness. *J Endocrinol*, 2003. 178 (3) p: 331-337.
29. Almawi W.Y. and O.K. Melemedjianm. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *J Leukoc Biol*, 2002.71 (1). p: 9-15.
30. Dostert, A and T. Heinzel. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharma Des*.2004.10 (23): p 2807-2816.
31. Croxtall, JD.Q. Choudhury, and R.J. Flower.Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol*, 2000.130 (2), p: 289-298.

32. Bartholome, B, *et al.* Membrane glucocorticoid receptors (m GCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASED J.*2004. 18(1) p: 70-80.
33. Buttgereit.F and A. Scheffold. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.*2002.67 (6): p 529-534.
34. González-Molina Alcaide, M. y Alonso Ortiz, A. *Biología de la inmunosupresión del trasplante de órganos.* Ed: Novartis Farmacéutica, España, 2005.
35. Buttgereit, F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JA, Bijlsma JW. The molecular basis for the effectiveness toxicity and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand JRheumatol* 2005. 34(1): p.14-21.
36. Almenar L., Delgado J., Crespo M., Segovia J. Trasplante cardiaco en España. *Rev ESP Cardiol* 2010; 63 (Supl 1):132-149.
37. Olivari MT, Jessen ME, Baldwin BJ, Horn VP, Yancy CW, Ring WS, Rosenblatt RL. Triple-drug immunosuppression with steroid discontinuation by six months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 127–135.
38. Kobashigawa JA, Stevenson LW, Brownfield ED, Gleeson MP, Moriguchi JD, Kawata N, Minkley R, Drinkwater DC, Laks H. Corticosteroid weaning late after heart transplantation: relation to HLADR mismatching and long-term metabolic benefits. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 963–967
39. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6:468.
40. Morris R. Modes of action of FK506, cyclosporin A, and rapamycin. *Transplant Proc.*1994; 26(6):3272-3275.
41. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, Brattsotrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72:777-786.

42. Kobashigawa J, Miller L, Russel S, Ewald G, Zucker M, Goldberg L, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transpl* 2006; 6:1377-86. 62.
43. Flórez J. *Farmacología humana*. 3ª Edición. Barcelona: Editorial Masson, 1998.
44. Martinez – Martinez, S. and J.M. Redondo, Inhibitors of the calcineurin/NFAT pathway. *Curr Med Chem*, 2004.11 (8): p.997-1007.
45. Shibasaki, F.U. Hallin and H. Uchino. Calcineurin as a multifunctional regulator. *J Biochem*, 2002.131(1): p.1-15 .
46. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayus JC. *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal*. 3ª Edición. Madrid: Editorial Harcourt Brace, 2002.
47. Arias M, Campistol JM, Morales JM. *Manual de trasplante renal*. 1ª Edición. Madrid: Editorial Grupo 2 Comunicación Médica, SL, 2005.
48. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: A Further Update of its Use in the Management of Organ Transplantation. *Drugs* 2003.63 p: 1247-1297.
49. Kim, T. J. Kim N, Kang HJ, Kim EO, Kim ST, Ahn HS, Bluestone JA, Lee KM. Fk506 causes celular and functional defects in human natural killer cells. *J Leukoc Biol*, 2010.88 (6): p.1089-1097.
50. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S 202-206.
51. McCormack P.L., Keating G.M. Tacrolimus: in heart transplant recipients. *Drugs*. 2006; 66:2269-2279.
52. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, VanVeldhuisen P. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: Decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(4):336-345.

53. Rinaldi M, Grimm M, Yonan NA. The European Tacrolimus Heart Study Group: Risk/benefit evaluation of tacrolimus (TAC) vs cyclosporine microemulsion (CsA) after cardiac transplantation: 18month results. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S 45.
54. Cuervas-Mons V, Alonso-Pulpón L, Morales JM, Sánchez V. *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. 3ª Edición. Madrid. Tile Von Spain S.L. 2012.
55. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001; 72: 245-50.
56. Allison, A.C. and E.M. Eugui, Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 2000.47 (2-3):85-118.
57. Allison, A.C. and E.M. Eugui, Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation*, 2005.80 (2 Suppl): p181-190.
58. Taylor, A. L, C. J Watson, and J.A. Bradley, Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. 556(1): p23-46.
59. Kobashigawa JA, Meiser BM: Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation* 2005; 80(2 Suppl): S 235-43.
60. Radeva JI, Reed SD, Kalo Z, Kauf TL, Cantu E, Cretin N, Schulman KA. Economic evaluation of everolimus vs azathioprine at one year de novo heart transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 122-129.
61. Goebel, J., Stevens E, Forrest K, Roszman TL. Daclizumab (Zenapax) inhibits early interleukin-2 receptor signal transduction events. *Transpl Immunol*, 2000. 8 (3): p 153-159.

62. Tkaczuk, J, Yu CL, Baksh S, Milford EL, Carpenter CB, Burakoff SJ, McKay DB. Effect of anti –IL2R alpha antibody on IL-2-induced Jak/STAT signaling. *Am J Transplant*, 2002;2 (1): p 31-40.
63. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, Van Bakel A, Gordon RD, Popat R, Cockey L, Mamelok RD. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *New Engl J Med* 2005; 352(26) p: 2705-13.
64. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, Vasquez A. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1297-304.
65. Rosen HR, Schackleton CR, Higa L, Graineck IM, and Farmer DA, McDiarmid SV, Holt C, Lewin KJ, Busuttil RW, Martin P. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1453-1457?
66. Portela D, Patel R, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Wiesner RH, Steers JL. OKT3 treatment for allograft rejection is a risk factor for cytomegalovirus disease in liver transplantation. *Infect Dis* 1995, 171:1014-1118.
67. Frist WH, Gerhardt EB, Merrill WH, Atkinson JB, Eastburn TE, Stewart JR, Hammon JW Jr, Bender HW Jr. Therapy of refractory, recurrent heart rejection with multiple courses of OKT3. *J Heart Transplant* 1990; 9:724-6.
68. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* (2007) 21, 1387-1394.
69. Deeks ED, Ketaing GM. Rabbit antithymocyte (Thymoglobulin). A review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs* 2009, 69:11.1483.
70. Cravedi P, Codreanu I, Satta A, Turturro M, Sghirlanzoni M, Remuzzi G, Ruggenenti P. Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation are rabbit antihuman thymocyte globulins the answer? *Nephron Clin. Pract* 2005 101; 65-71.

71. de Graav GN, Bergan S, Baan CC, Weimar W, van Gelder T, Hesselink DA. Therapeutic Drug Monitoring of Belatacept in Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015 Oct; 37(5):560-7.
72. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(8):914-56.
73. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int.* 2014; 27(6):515-29.
74. Martin-Davila, P.M Blanes, and J Fortun, (Immunosuppression and infection in transplant recipients). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2007. 25(2). p.143-154.
75. López, MM Valenzuela JE, Alvarez FC, López-Alvarez MR, Cecilia GS, Paricio PP. Long term problems related to immunosuppression. *Transpl Immunol*, 2006. 17(1): p31-35.
76. Everly, M. J, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother*, 2007. 41(11). p1805-1858.
77. Gibson, T. M., Engels, E. A., Clarke, C. A., Lynch, C. F., Weisenburger, D. D., & Morton, L. M Risk of diffuse large B-cell lymphoma after solid organ transplantation in the United States. *Am Journal of Hematology*, 2014? 89(7), 714–720.
78. Zeevi, A., Britz JA, Bentelejewski CA, Guaspari D, Tong W, Bond G, Murase N, Harris C, Zak M, Martin D, Post DR, Kowalski RJ, Elmagd KA. Monitoring

immune function during tacrolimus tapering in small Bowell transplant recipients. *Transpl Immunol*.2005. 15(1): p17-24.

79. Gurgui, M. and P. Muñoz, Infection in heart transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2007, 25(9): p587-597.
80. Bouza, E and P. Muñoz. Infections complications in patients undergoing a heart transplant. *Rev Esp.Cardiol*, 1995.48 Suppl 7: p96-107.
81. Fishman, J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. 2009, *Am. Journal of Transplantation*; 9 (Suppl 4) S3-S6.
82. Avery, R. K. and M. Michael Update on Immunizations in Solid Organ Transplant Recipients: What Clinicians Need to Know? 2010 *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 9–14.
83. Avery, RK, Prophylactic strategies before solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*, 2004. 17(4): p353-356.
84. Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the 'silo hypothesis'. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 399-407.
85. Reeves MB, Sinclair JH. Analysis of latent viral gene expression in natural and experimental latency models of human cytomegalovirus and its correlation with histone modifications at a latent promoter. *J Gen Virol* 2010; 91, 599-604.
86. De Ory F, Ramírez R, García Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 85-89.
87. Gandhi MK, Khanna. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 725-738.
88. Pérez-Sola, M. J Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirects effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplants recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008, 26(1): p S9-S14.

89. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *American Journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010; 10: 1881-1888.
90. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among cmv-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *The Journal of infectious diseases*. 2001; 184: 1461-1464.
91. Brennan DC, Legendre C, and Patel D, Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: Pooled analysis of three clinical trials. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011; 11: 2453-2462.
92. Manuel O, Pascual M, Trendelenburg M, Meylan PR. Association between mannose binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 359-362.
93. Kwakkel-van Erp JM, Paantjens AW, van Kessel DA Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (cmv) reactivation and survival in lung transplantation. *Clinical and experimental immunology*. 2011; 165: 410-416.
94. Krishnan A, Zhou W, Lacey SF, Limaye AP, Diamond DJ, La Rosa C. Programmed death 1 receptor and interleukin-10 in liver transplant recipients at high risk for late cytomegalovirus disease. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. 2010; 12: 363-370.
95. Cummins NW, Deziel PJ, Abraham RS, Razonable RR. Deficiency of cytomegalovirus (CMV)-specific cd8+ t cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. 2009; 11: 20-27.

96. Weseslindtner L, Kerschner H, Steinacher D. Prospective analysis of human cytomegalovirus dnaemia and specific cd8+ T cell responses in lung transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012; 12: 2172-2180.
97. Humar, A. Reactivation of viruses in solid organ transplant patients receiving cytomegalovirus prophylaxis. *Transplantation*, 2006.82 (2 Suppl): p: S9-S14.
98. Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4: 93-106.
99. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, Ramos JF, Latif AZ, Litvinov N, Maluf NZ, Caiaffa Filho HH, Pannuti CS, Lopes MH, Santos VA, Linardi Cda C, Yasuda MA, Marques HH. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70: 515-523.
100. Avery, R.K. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in heart transplant recipients. *Curr Opin Cardiol*, 1998.13 (2) p122-129.
101. Markham A, Faulds D. Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs* 1994; 48: 455-484.
102. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228-1237?
103. Baldanti, F.D. Lilleri, and G. Gerna. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol*, 2008, 41(3): p237-241.
104. Fisher, R.A. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2009 11(3): p195-202.

105. Valantine, H.A et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation* 2001. 72(10): p1647-1652.
106. Isaacson MK, Juckem LK, Compton T. Virus entry and innate immune activation. *Current topics in microbiology and immunology*. 2008; 325: 85-100.
107. Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. Nk cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell death and differentiation*. 2008; 15: 226-233.
108. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *The New England journal of medicine*. 1989; 320: 1731-1735.
109. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011; 331: 44-49.
110. Sara Sanbonmatsu Gámez MPRyJMN. Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2014; 32 p15-22.
111. Corales R, Chua J, Mawhorter S, Young JB, Starling R, Tomford JW, McCarthy P, Braun WE, Smedira N, Hobbs R, Haas G, Pelegri D, Majercik M, Hoercher K, Cook D, Avery RK. Significant post-transplant hypogammaglobulinemia in six heart transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 133-139
112. Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation* 2006; 81: 697-703.
113. Ranganathan K, Worley S, Michaels MG, Arrigan S, Aurora P, Ballmann M, Boyer D, Conrad C, Eichler I, Elidemir O, Goldfarb S, Mallory GB Jr, Mogayzel PJ, Parakininkas D, Solomon M, Visner G, Sweet SC, Faro A, Danziger-Isakov L. Cytomegalovirus immunoglobulin decreases the risk of cytomegalovirus

- infection but not disease after pediatric lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009; 28: 1050-1056.
114. Harari A, Zimmerli SC, Pantaleo G. Cytomegalovirus (CMV)-specific cellular immune responses. *Hum Immunol* 2004; 65: 500-506.
 115. Reusser P, Riddell SR, Meyers JD, Greenberg PD. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: Pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood* 1991; 78: 1373-1380.
 116. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, Sleath PR, Grabstein KH, Hosken NA, Kern F, Nelson JA, Picker LJ. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 2005; 202: 673-685.
 117. Costa C, Saldan A, Cavallo R. Evaluation of virus-specific cellular immune response in transplant patients. *World J Virol* 2012; 1: 150-153.
 118. Davignon JL, Castanie P, Yorke JA, Gautier N, Clément D, Davrinche C. Anti-human cytomegalovirus activity of cytokines produced by CD4⁺ T-cell clones specifically activated by IE1 peptides in vitro. *J Virol* 1996; 70: 2162-2169.
 119. Gamadia LE, Remmerswaal EBM, Weel JF, Bemelman F, van Lier RA, Ten Berge IJ. Primary immune responses to human CMV: a critical role for IFN- γ -producing CD4⁺ T cells in protection against CMV disease. *Blood* 2003; 101: 2686-2692.
 120. Kotton, C.N, Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2010.6 (12): p.711-721
 121. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: Report from the national vaccine advisory committee. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 39: 233-239.

122. Schleiss MR, Heineman TC. Progress toward an elusive goal: Status of cytomegalovirus vaccines. *Expert review of vaccines*. 2005; 4: 381-406.
123. Daniel, V, and G. Opelz, Clinical relevance of immune monitoring in solid organ transplantation. *Int Rev Immunol*, 2009. 28(3-4): p155-184.
124. Carbone, J, Micheloud D, Salcedo M, Rincon D, Bañares R, Clemente G, Jensen J, Sarmiento E, Rodriguez-Molina J, Fernandez-Cruz E. Humoral and celular immune monitoring might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transpl Infect Dis*, 2008.
125. Carbone, J del Pozo N, Gallego A, Sarmiento E. Immunological risk factors for infection after immunosuppressive and biologic therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Apr; 9(4):405-13.
126. Butterfield LH, Disis ML, Fox BA, Lee PP, Khleif SN, Thurin M, Trinchieri G, Wang E, Wigginton J, Chaussabel D, Coukos G, Dhodapkar M, Håkansson L, Janetzki S, Kleen TO, Kirkwood JM, Maccalli C, Maecker H, Maio M, Malyguine A, Masucci G, Palucka AK, Potter DM, Ribas A, Rivoltini L, Schendel D, Seliger B, Selvan S, Slingluff CL Jr, Stroncek DF, Streicher H, Wu X, Zeskind B, Zhao Y, Zocca MB, Zwierzina H, Marincola FM. A systematic approach to biomarker discovery; preamble to “the iSBTc-FDA taskforce on immunotherapy biomarkers”. *J. Transl. Med*. 6, 81 (2008).
127. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant* 2013; 13:2601–10?
128. Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13:581–5.
129. Florescu DF. Solid organ transplantation: hypogammaglobulinaemia and infectious complications after solid organ transplantation 2014 *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 178: 54–56.
130. Avery R. K, and Blumberg E. *An American Journal of Transplantation*. Hypogammaglobulinemia: Time to Reevaluate? 2013; XX: 1–2.

131. Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 425–430.
132. Sarmiento E, Rodriguez-Molina J, Munoz P, Decreased levels of serum immunoglobulins as a risk factor for infection after heart transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4046– 4049.
133. Sarmiento E, Rodriguez-Molina JJ, Fernandez-Yanez J, Palomo J, Urrea R, Muñoz P, Bouza E, Fernandez-Cruz E, Carbone J. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 49–53.
134. Munoz P, Giannella, M AlcalaL, Sarmiento E, Fernandez Yañez J, Palomo J, Catalán P, and Carbone J, Bouza E Clostridium difficile-associated diarrhea in heart transplant recipients: Is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 907–914.
135. Gennery AR, Cant AJ, Baldwin CI, Calvert JE. Characterization of the impaired antipneumococcal polysaccharide antibody production in immunosuppressed pediatric patients following cardiac transplantation. *J Clin Immunol.* 2001 Jan; 21(1):43-50.
136. Sarmiento E, Rodríguez-Hernández C, Rodríguez-Molina J, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Anguita J, Pérez JL, Lanio N, Fernández-Cruz E, Carbone J Impaired anti –pneumococcal polysaccharide antibody production and invasive pneumococcal infection following heart transplantation. *Int Immunopharmacol*, 2006. 6(13-14): 2027-2030.
137. Amber I J, Gilbert EM, Shiffman G, Jacobson JA. Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49:122-125.
138. Thomas, B, *et al.* Chronic respiratory complications in pediatric heart trassplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(3): p236-240.
139. Quezado Z.M, Hoffman W: D, Winkelsteinja, Yatsiv I, Koev CA, Cork LC, Elin RJ, Eichacker PQ, Natanson C The third component of complement protects against

escherichia coli endotoxin-induced shock and multiple organ failure. J. Exp. Med 1994; 179:569-578.

140. Spiller. OB, Hanna SM, Devine DV, Tufaro F. Neutralization of cytomegalovirus virions: The role of complement. J Infect Dis 1997; 176:339-347.
141. Harkiss, G. D Brown DL, Cory-Pearce R, English TA. Serial analysis of circulating immune complexes, complement, and antithymocyte globulin antibodies in heart transplant recipients. J Clin Immunol, 1983.3 (2): p 117-126.
142. Blumenstock DA Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. Ann Thorac Surg 1993; 56 (6):1493.
143. Metras H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. Cr Acad Sci III (Paris) 1950; 231:1176-1177.
144. Hardin CA, Kittle F. Experiences with transplantation of the lung. Science 1954; 119:97-98.
145. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man. Transplant Proc 1999; 31:25-29. 56.
146. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker Gr Jr. Lung homotransplantation in man. JAMA 1963; 186:1065-1074
147. Cooper, et al. The Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral transplantation for paraquat poisoning. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:734-742.
148. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N. England J Med 1986; 314:1140-1145.
149. De Perrot M, Chaparro C, Keshavjee S, Twenty-year experience of lung transplantation at a single centre influence of recipient diagnosis on longterm survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:1493-1501.
150. Date H, Aoe M, Sano Y; Nagahairo I, Miyahi K, Goto K Improved survival after lobar donor transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128(6):933-940.

151. www.ont.es/infesp/Memorias/Memoriadepulmon_202015.pdf Fecha visita agosto 2016
152. Coll E, Santos B, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M, Varela A, Zurbano F, Mons R, Morales P, Pastor J, Salvatierra A, de Pablo A, Gámez P, Moreno A, Solé J, Román A. Registro español de trasplante. Primer informe. Arch Bronconeumol.2013.49:70-78.
153. Gomez-de-Antonio, D., Campo-Cañaveral, J. L., Crowley, S., Valdivia, D., Cordoba, M., Moradiellos, J., & Varela, A. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012; 31(4), 349-353.
154. Warnecke, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, Sommer W, Ius F, Kunze C, Gottlieb J, Varela A, Haverich A. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients The Lancet; 2012, Volume 380, Issue 9856, 1851 – 1858.
155. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015 Jan; 34(1):1-15.
156. Román A, Ussetti P, Solé J, Zurbano F. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica. Archivos de Bronconeumología; 2011,47, 6:303-309.
157. Ussetti Gil. Introducción al trasplante Pulmonar. Monografía Trasplante Pulmonar NeumoMadrid 2012.
158. Scheffert JI, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. J Thorac Dis 2014; 6(8):1039-1053.
159. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant

- report-2012. International Society of Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 1073-86.
160. Brock MV, Borja MC, Ferber L, Orens JB, Anzcek RA, Krishnan J, Yang SC, Conte JV. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, antithymocyte globulin, and daclizumab. J Heart Lung Transplantation. 2001; 12: 1282-90.
 161. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation. Chest 1999; 116:127-33.
 162. Borro JM, De la Torre M, Miguelez C, Fernandez R, Gonzalez D, Lemos C. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. Transplant Proc 2005; 37:3996-8.
 163. Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, Cantu E 3rd, Lin SS, Palmer SM, Davis RD. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2008; 27:547-53.
 164. Ailawadi G, Smith PW, Oka T, Wang H, Kozower BD, Daniel TM, Kron IL, Jones DR. Effects of induction immunosuppression regimen on acute rejection, bronchiolitis obliterans, and survival after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 594-602.
 165. Hachem RR, Chakinala MM, Yusef RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP. A comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction agents after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24:1320-26.
 166. Burton CM, Andersen CB, Jensen AS, Iversen M, Milman N, Boesgaard S, Arendrup H, Eliassen K, Carlsen J. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and daclizumab. J Heart Lung Transplant 2006; 25:638-47.

167. Clinckart F, Bulpa P, Jamart J, Eucher P, Delaunois L, Evrard P. Basiliximab as an alternative to antithymocyte globulin for early immunosuppression in lung transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41:607-9.
168. Mullen JC, Emily J Kuurstra, Antigone Oreopoulos, Michael J Bentley, and Shaohua Wang. A randomized, controlled trial of daclizumabvs anti-thymocyte globulin recipients' induction for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:504-10.
169. Hachem RR, Edwards LB, Yusef RD, Chakinala MM, Alexander Patterson G, Trulock EP. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the international society for heart and lung transplantation registry. *Clin Transplant* 2008; 22:603-8.
170. Heidt S, Hester J, Shankar S, Friend PJ, Wood KJ. B cell repopulation after alemtuzumab induction-transient increase in transitional B cells and long-term dominance of naïve B cells. *Am J Transplant* 2012; 12:1784- 1792.
171. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, Aiello S, Cassis L, Gotti E, Gaspari F, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1007-18.
172. van Loenhout KC, Groves SC, Galazka M, Sherman B, Britt E, Garcia J, Griffith B, Iacono A. Early outcomes using alemtuzumab induction in lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10:190-4.
173. De Pablo A. Terapia post-trasplante. Inmunosupresion y profilaxixs. Monografia Trasplante pulmonar. NeumoMadrid.2012.
174. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. 2008; 22 (1): 1-15.
175. Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Daskali M, Tashiro H, Ohdan H. Evidence for the immunosuppressive potential

- of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant*. 2011; 2011: 483727.
176. Celik S, Doesch AO, Konstandin MH, Kristen AV, Ammon K, Sack FU, Schnabel P, Katus HA, Dengler TJ. Increased incidence of acute graft rejection on calcineurin inhibitor-free immunosuppression after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (5) 1862-7.
 177. Whyte RI, Rossi SJ, Mulligan MS, Florn R, Baker L, Gupta S, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Mycophenolate mofetil for obliterative bronchiolitis syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:945-8.
 178. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, Zander DS, Edwards LJ, Staples ED, Tapson VF, Davis RD. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71:1772-6.
 179. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, Maurer J, Ives J, Corris PA. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81:998-1003.
 180. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1437-43.
 181. Román A, Ussetti P, Zurbano F, Borro JM, Solé A, Carreño MC, Santos F. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011; 43: 2693-8.
 182. de Pablo A, Santos F, Solé A. Borro JM, Cifrian JM, Laporta R, Monforte V, Román A, de la Torre M, Ussetti P, Zurbano F. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplantation*. *Transplant Rev*. 2013 Jan; 27(1).9-16.

183. Borro JM, Solé A, De la Torre M, Pastor A, Tarazona V. Steroid withdrawal in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37:3991-3.
184. Shitrit D, Bendayan D, and Sulkes J, Bar-Gil Shitrit A, Huerta M, Kramer MR. Successful steroid withdrawal in lung transplant recipients: result of a pilot study. *Respir Med* 2005; 99:596-601.
185. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, Bou G, de la Torre-Cisneros J, Román A, Borro JM, Lama R, Cisneros JM; RESITRA cohort. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 2007; 7 (8): 1989-96.
186. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (1): 22-48.
187. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, Dunitz J, Milstone A, Reynolds J, Yung GL, Chan KM, Aris R, Garrity E, Valentine V, McCall J, Chow SC, Davis RD, Avery R. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152 (12): 761-9.
188. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 Suppl 1: S58-S65.
189. Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon GS, Wang G. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (5): 528-35.
190. Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med*. 1990; 11 (2): 291-308.
191. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21 (2): 271-81.

192. Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fi brosis and non-cystic fi brosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (9): 890-7.
193. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA, Gould K, Fisher AJ. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 2008; 85 (5): 771-4.
194. Watkins RR, Lemonovich TL. Evaluation of infections in the lung transplant patient. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25 (2): 193-8.
195. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fi brosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax*. 2008; 63 (8): 732-7.
196. Glanville AR, Gencay M, Tamm M, Chhajed P, Plit M, Hopkins P, Aboyoun C, Roth M, Malouf M. *Chlamydia pneumoniae* infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (2): 131-6.
197. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23 (2): 299-323.
198. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, Paradowski LJ, Aris RM. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fi brosis: implications for lung transplantation. *Thorax*. 2006; 61 (6): 507-13.
199. Morales P, Gil A, Santos M. *Mycobacterium abscessus* infection in transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010; 42 (8): 3058-60.
200. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Storch GA, Anderson D, Raab S, Spitznagel EL, Dresler C, Cooper JD. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington university lung transplant group. *The American review of respiratory disease*. 1993; 147: 1017-1023.

201. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. The New England Journal of Medicine. 1998; 338: 1741-1751.
202. Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL. Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 1991; 10: 638-644; discussion 645-636.
203. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Alexander GJ. Qualitative and semiquantitative polymerase chain reaction testing for cytomegalovirus DNA in serum allows prediction of CMV related disease in liver transplant recipients. Journal of clinical pathology. 1998; 51: 914-921.
204. Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. Transplantation. 2005; 80 (2): 157-63.
205. Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplantation patients. Transplant Proc. 2010; 42 (1): 331-2.
206. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6 (1): 94-100.
207. Lehto JT, Halme M, Tukiainen P, Harjula A, Sipponen J, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and -7 after lung and heart-lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007; 26 (1): 41-7. 23.
208. Manuel O, Kumar D, Singer LG, Cobos I, Humar A. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2008; 27 (1): 11-6.
209. Ohori NP, Michaels MG, Jaffe R, Williams P, Yousem SA. Adenovirus pneumonia in lung transplant recipients. Hum Pathol. 1995; 26 (10): 1073-9.
210. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D, Johnson G, Ayers M, Siegal D, Humar A. Clinical impact of community-acquired respiratory

- viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2031-6.
211. Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN, Dummer S. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J*. 2006; 28 (1): 131-7.
 212. Gavalda J, Roman A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 (10): 639-49.
 213. Husain S, Paterson DL, Studer SM, Crespo M, Pilewski J, Durkin M, Wheat JL, Johnson B, McLaughlin L, Bentsen C, McCurry KR, Singh N. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 83 (10):1330-6.
 214. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006; 6 (10): 2365-74.
 215. Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated scedosporium infection in 2 lung transplant recipients: review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (10): 1268-72.
 216. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23 (6): 578-83.
 217. de la Torre-Cisnero J, Fariñas MC, Castón JC. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (10): 735-58.
 218. Monforte V, López C, Santos F, Zurbano F, de la Torre M, Sole A, Gavalda J, Ussetti P, Lama R, Cifrian J, Borro JM, Pastor A, Len O, Bravo C, Roman A A Multicenter Study of Valganciclovir Prophylaxis up to Day 120 in CMV-Seropositive Lung Transplant Recipients *American Journal of Transplantation*. 2009; 9: 1134-41.

219. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, Levvey B, Morrissey CO, Slavin MA, Stewart K, Kong DC. Antifungal prophylaxis in lung transplantation--a world-wide survey. *Am J Transplant*. 2011; 11 (2): 361-6.
220. Goldfarb N S, Avery RK, Goormastic M, Mehta AC, Schilz R, Smedira N, Pien L, Haug MT, Gordon SM, Hague LK, Dresing JM, Evans-Walker T. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation*, 2001; 71: 242-246.
221. Ohsumi A, Chen F, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H. Effect of hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a single-institution study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar; 45(3):61-67.
222. Sarmiento E, Fernandez-Yañez J, Muñoz Palomo J, Rodríguez-Molina JJ, Bermejo J, Catalan P, Bouza E, Fernández-Cruz E, Carbone J.P. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease. *J Int Immunopharmacol*, 2005, 5(1):97-101.
223. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J Fernandez-Yañez, P. Muñoz, E. Bouza, J. Rodríguez-Molina, N. Lanio, and E. Fernandez-Cruz. The potencial impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc* 2007 39(7):2385-2388.
224. Daniel V, Opelz G. Clinical relevance of immune monitoring in solid organ transplantation. *Int Rev Immunol* 2009, 28(3-4):155-184.
225. Kawut, SM. et al. Risk factors and outcomes of hypogammaglobulinemia after lung transplantation. 2005 79(12):1723-26.
226. Yip NH David J. Lederer, Steven M. Kawut, Jessie S. Wilt, Frank D'Ovidio, Yuanjia Wang, Edward Dwyer, Joshua R. Sonett, and Selim M. Arcasoy. Immunoglobulin G after level before and after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006.173(8) 1923-31.
227. Muñoz P Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernandez Yañez J, Palomo J, Catalán P, Carbone J, Bouza E. Clostridium difficile-associated diarrhea in heart

transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer. *J Heart Lung Transplant* 2007;26 (9):907-914.

228. Carbone J, Micheloud D, Salcedo M, Rincon D, Bañares R, Clemente G, Jensen J, Sarmiento E, Rodriguez-Molina J, Fernandez-Cruz E. Humoral and celular immune might be useful to identify liver transplantation recipients at risk fro development of infection. *Transplant Infect Disease* 2008, 10 (6):396-402
229. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest.* 2008; 8 Suppl 2:58–65.
230. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12):2058–2070.
231. López F, Andrés A, Lumbreras C, Morales JM, Burgos D, Aguado JM. Infecciones en el trasplante renal. En: Lorenzo V, López-Gómez JM, de Francisco AL, Hernández D. *Nefrología al día*. Grupo editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. Barcelona. 2010:749-768.
232. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol.* 2006; 176(3):888–890.
233. Peña JC. The renal transplant history in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (1966). *Rev Invest Clin.* 2005; 57(2):120–123.
234. Pallardó Mateu LM. Clínica del trasplante renal. En Ortega F, Arias M, Campistol JM y col editores. *Trasplante renal*.1 Ed Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007 p.137-257.
235. Meier-Kriesche H, Schold J, Kaplan B. Long term renal allograft survival: have me made significant progress or is it time to rethink our analytican and therapeutic strategies? *Am J Transpl* 2004; 4 (8):1289-95.
236. Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardo Mateu. Inmunosupresion en el trasplante renal. *Nefrologia digital*; 2011 (accesado 27 nov 2012) Disponible en: <http://77www.nefrologiadigital.com> Última visita noviembre 2016

237. Cervera C, Moreno A. Infections in recipients of a kidney-pancreas transplant. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(5):345–355.
238. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*. 1981; 70(2):405–411.
239. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44(2):353–362.
240. De Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4(5):252–264.
241. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006; 20(4):401409.
242. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, Cofan F, Ricart MJ, Esforzado N, Oppenheimer F, Moreno A, Cervera C. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant*. 2015; 15(4):1021–1027.
243. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant*. 2007; 7(4):899–907.
244. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Treated asymptomatic bacteriuria during first year after renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014; 16(4):605–615.
245. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scriffignani V, Vizcarra D, Tallarita T, Zerbo D, Virgilio C, Sciacca A, Cappello D, Stefani S, Veroux P. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc*. 2008; 40(6):1873–1876.

246. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38(8):2414–2415.
247. López F, Andrés A, Lumbreras C, et al. Infecciones en el trasplante renal. En: Lorenzo V, López-Gómez JM, de Francisco AL, Hernández D. *Nefrología al día*. Grupo editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. Barcelona. 2010:749-768.
248. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 Suppl 4:327–336.
249. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep.* 2011; 13(6):579–587.
250. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med.* 1991; 91(3B):65S – 71S.
251. Fayek SA, Keenan J, Haririan A, Cooper M, Barth RN, Schweitzer E, Bromberg JS, Bartlett ST, Philosophie B. Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. *Transplantation.* 2012; 93(3):304–308.
252. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 355(19):1967–1977.
253. Goya N, Tanabe K, Iguchi Y, Oshima T, Yagisawa T, Toma H, Agishi T, Ota K, Takahashi K Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. *Infection.* 1997; 25(2):101–105.
254. Shih C-J, Tarng D-C, Yang W-C, Yang C-Y. Immunosuppressant dose reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with severe bacterial pneumonia. *Singapore Med J.* 2014; 55(7):372–377.
255. Dupont PJ, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl.* 2010; (119): S47–S53.

256. Gardner SD, Field AM, Coleman D V, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* (London, England). 1971; 1(7712):1253–1257.
257. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, del Busto R, Klintmalm GB, Somani J, Lyon GM, Pursell K, Stosor V, Munoz P, Limaye AP, Kalil AC, Pruett TL, Garcia-Diaz J, Humar A, Houston S, House AA, Wray D, Orloff S, Dowdy LA, Fisher RA, Heitman J, Wagener MM, Husain S .*Cryptococcus neoformans* in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. *J Infect Dis.* 2007; 195(5):756–764.
258. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol.* 2001; 40(5):576–588.
259. Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38(7):2062–2064.
260. Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M, Ghisdal L, Hoang AD, Noel C, Mascart F, Abramowicz D. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int* 2008; 21 (1): 57–64
261. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Varela-Pena P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, Morales JM, San Juan R, Lumbreras C, Paz-Artal E, Andrés A, Aguado JM. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant* 2012; 12 (10): 2763–2773.
262. Boddana, P, Webb LH, Unsworth J, Brealey M, Bingham C, Harper SJ. Hypogammablobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated

- renal transplant recipients an emerging clinical phenomenon? Clin Transplant. 2011 May-Jun. 25(3)417-419.
263. Wieneke, H. Otte B, Lang D, Heidenreich S. Predictive value of IgG subclass levels for infections complications in renal transplant recipients. Clin Nephrol, 1996. 45(1): p22-28.
 264. J.-F. Augusto, A.-S. Garnier, J. Demiselle, Langs V, Picquet J, Legall R, Sargentini C, Culty T, Poli C, Ammi M, Ducancelle A, Chevailler A, Duveau A, Subra JF, Sayegh J. Hypogammaglobulinemia and risk of severe infection in kidney transplant recipients. Transplant Infectious Disease 2016; 0: 1–11.
 265. J-F Augusto, V Langs, J. Demiselle Lavigne C, Brilland B, Duveau A, Poli C, Chevailler A, Croue A, Tollis F, Sayegh J, Subra J. Low Serum Complement C3Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. Journal Pone 2016.Jul 8, 11(7).
 - 266 Carbone J, Lanio N, Gallego A, Kern F, Navarro J, Muñoz P, Alonso R, Catalán P, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Ruiz M, Fernández-Cruz E, Sarmiento E. Simultaneous monitoring of cytomegalovirus-specific antibody and T-cell levels in seropositive heart transplant recipients. J Clin Immunol. 2012; 32:809–819.
 - 267 Sarmiento E, Navarro J, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Muñoz P, Carbone J. Evaluation of an immunological score to assess the risk of severe infection in heartrecipients. Transpl Infect Dis. 2014; 16:802–812.
 - 268 Sarmiento E, del PozoN, Gallego A, Rodriguez-Molina J, Navarro J, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Rodríguez-Hernández C, Ruiz M, Alonso R, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Immune monitoring of anti cytomegalovirus antibodies and risk of cytomegalovirus disease in heart transplantation. Int Immunopharmacol 2009,9:649-52.
 - 269 Gema G, Lilleri D; Fornara C, Bruno F, Gabanti E, Cane I, Furione M, Revello MG Differential kinetics of human cytomegalovirus load and antibody responses in primary infection of immunocompetent and immunocopromised host. J Gen Virol 2015, 96:360-9.

- 270 Kumar D. Immunizations following heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 329-35.
- 271 Yoshizumi T, Shibare K, Ikegami T, Yamashita N, Mano Y, Yoshiya S, Matono R, Harimoto N, Uchiyama H, Toshima T, Maehara Y Decreased immunoglobulin levels after living –donor liver transplantation is a risk for bacterial infection and sepsis. *Transpl Infect Dis* 2014; 16:225-31.
- 272 Miescher SM, Huber TM, Kühne M. In vitro evaluation of cytomegalovirus-specific hyperimmune globulins vs. Standard intravenous immunoglobulins. *Vox Sang.* 2015; 109:71-78.19.
- 273 Randhaw aP, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, Puttarajappa C, Berger M, Hariharan S, Buck CB Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant.* 2015; 15: 1014–1020.
- 274 Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP. Safety and efficacy of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation: an open single- arm prospective study. *Am J, Transplant* 2013; 13:348– 352.
- 275 Silk HJ, Ambrosino D, Geha RS. Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with *Hemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antigen. *Ann Allergy.* 1990; 64:21–25.
- 276 Ono Y, Ito T, Watanabe T, Koshio O, Tansho S, Ikeda T, Kawakami S, Miyazawa Y. Opsonic activity assessment of human intravenous immunoglobulin preparations against drug- resistant bacteria. *J Infect Chemother.* 2004; 10:234–238.
- 277 Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:210–212.

- 278 Ling X, Xiong J, Liang W. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? A meta-analysis. *Transplantation* 2012; 93: 737–743. 35.
- 279 Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: A randomized single-center study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1766–1769.
- 280 Fernández-Ruiz, M., Arias, M., Campistol, J. M., Navarro, and the OPERA Study Group (2015), Cytomegalovirus prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: an insight into current clinical practice. *Transpl Int*, 28: 1042–1054. doi:10.1111/tri.12586.

X ANEXOS

DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS PARA TRASPLANTE CARDIACO

“PROYECTO FIS 081430”

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS PREDICTIVOS DE INFECCIÓN EN TRASPLANTE CARDIACO Y PULMONAR

Investigador Principal: Dr. Javier Carbone

Teléfono: 91 4265180

Correo electrónico: jcarbone.hgugm@salud.madrid.org

Centro coordinador: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Email para enviar la ficha: easm26@gmail.com

CENTRO COLABORADOR:

FECHA DEL TRASPLANTE (dd/mm/aa)	
---------------------------------	--

DATOS GENERALES DEL RECEPTOR

PARÁMETRO	Dato	
Fecha de Nacimiento (dd/mm/aa)		
Sexo	Hombre ()	Mujer ()
Fecha de inclusión en estudio (dd/mm/aa)		
Fecha de inclusión en Lista de espera (dd/mm/aa)		
Indicación del trasplante:	Enfermedad coronaria () Cardiomiopatía () Enfermedad Valvular () Re-trasplante () Enfermedad Congénita ()	
Otra indicación (Especifique)		
Trasplante URGENTE	NO ()	SI ()
Fecha de alta post-trasplante (dd/mm/aa)		

DATOS PREVIOS AL TRASPLANTE

Patologías :	Dato			
Insuficiencia Cardíaca (IC)	NO ()		SI ()	
Grado de IC (NYHA)	I	II	III	IV
Bilirrubina (>2 mg/dl)	NO ()		SI ()	
Insuficiencia renal (Creatinina >2.5 mg/dl)	NO ()		SI ()	
Diabetes mellitus	NO ()		SI ()	
Tabaco	NO ()		SI ()	
EPOC	NO ()		SI ()	
Obesidad	NO ()		SI ()	
Neoplasia	NO ()		SI ()	
HTA	NO ()		SI ()	
Hiperglicemia	NO ()		SI ()	
Infecciones previas	NO ()		SI ()	
Hipercolesterolemia	NO ()		SI ()	
Hepatopatía crónica	NO ()		SI ()	
Ventilación mecánica	NO ()		SI ()	
Asistencia Ventricular	NO ()		SI ()	
OTRAS: especificar	NO ()		SI ()	
Infecciones previas al trasplante:				
Tipo de infección	Bacterias()	Hongos()	Virus()	Parásitos()
Número de episodios infecciosos en últimos 6 meses	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
Endocarditis	NO ()		SI ()	
Serología pre-trasplante:				
Virus Hepatitis C	Negativa ()		Positiva ()	
Virus Hepatitis B (HbsAg)	Negativa ()		Positiva ()	
CMV	Negativa ()		Positiva ()	
Virus Ebstein-barr	Negativa ()		Positiva ()	
Toxoplasma	Negativa ()		Positiva ()	
Virus herpes 6	Negativa ()		Positiva ()	
Virus herpes 8	Negativa ()		Positiva ()	
VIH	Negativa ()		Positiva ()	
Mantoux (PPD tuberculina)	Negativa ()		Positiva ()	
Vacunas recibidas pre-trasplante:				
Neumococo 23 (Pneumo23- Pneumovax23)	NO ()		SI ()	
Neumococo conjugada heptavalente	NO ()		SI ()	
Gripe estacional	NO ()		SI ()	
Tétanos	NO ()		SI ()	
Haemophilus	NO ()		SI ()	
Hepatitis B	NO ()		SI ()	

DATOS DEL DONANTE

Parámetro	Dato	
Edad (años)		
Sexo	Hombre ()	Mujer ()
Tiempo de estancia en UCI (días)		
Ventilación mecánica prolongada (>48 horas)	NO ()	SI ()
Uso de inotrópicos	NO ()	SI ()
IgG CMV	Negativa ()	Positiva ()
IgG Toxoplasma	Negativa ()	Positiva ()
IgG Epstein-Barr	Negativa ()	Positiva ()
Colonización del injerto (especificar)		

DATOS DEL RECEPTOR

PARÁMETRO	Dato
Quirúrgicos:	

Tiempo de isquemia (minutos)			
Tiempo de clampaje (minutos)			
Tiempo de circulación extracorpórea (CEC) (minutos)			
Re-trasplante		NO ()	SI ()
Tiempo de Ventilación Mecánica (minutos)			
Tiempo de intubación (días)			
Profilaxis antibiótica:			
CMV	Valaciclovir oral	NO ()	SI ()
	Ganciclovir IV	NO ()	SI ()
	GGIV anti-CMV	NO ()	SI ()
Bacteriana	Cefalosporina	NO ()	SI ()
	Macrólido	NO ()	SI ()
	Quinolona	NO ()	SI ()
	Otros	NO ()	SI ()
	Ampliada	NO ()	SI ()
Fúngica	Nistatina	NO ()	SI ()
	Imidazoles	NO ()	SI ()
	Otros	NO ()	SI ()
Inmunosupresión:			
Inducción:			
	Metilprednisolona	NO ()	SI ()
	Daclizumab	NO ()	SI ()
	Basiliximab	NO ()	SI ()
	ATGAM (anti-linfocito)	NO ()	SI ()
	Anti-Timoglobulina	NO ()	SI ()
Mantenimiento:			
	Corticoides	NO ()	SI ()
	Ciclosporina	NO ()	SI ()
	Tacrolimus (FK)	NO ()	SI ()
	Azatioprina	NO ()	SI ()
	Micofenolato Mofetil (MMF)	NO ()	SI ()
	Sirolimus	NO ()	SI ()
	Everolimus	NO ()	SI ()
OTROS (especificar)			
Seguimiento post-trasplante			
Fallo primario del injerto		NO ()	SI ()
Diálisis post-trasplante		NO ()	SI ()
Tiempo de estancia en UCI (días)			
Rechazos tratados Nº			
Fecha del Primer rechazo (dd/mm/aa)			
Complicaciones quirúrgicas		NO ()	SI ()
Infecciones CMV tratadas Nº			
Enfermedad sintomática CMV Nº			

DEFINICIÓN DE EVENTO: INFECCIÓN TRATADA POR VIA INTRAVENOSA

Cualquier proceso infeccioso (con rescate microbiológico o clínica compatible) que requiera tratamiento antimicrobiano por via intravenosa durante los primeros 6 meses post-trasplante.

Tuvo complicación infecciosa	NO ()	SI ()
Episodio (dd/mm/aa)		
Prolongó hospitalización actual	NO ()	SI ()
Motivó nueva hospitalización	NO ()	SI ()
Diagnóstico	Neumonía () Toraquitis () Mediatisitis () Enfermedad diseminada () Bacteriemia () Síndrome viral () Pancitopenia () ITU () Infección de herida operatoria () Infección asociada a catéter () Diarrea () OTRAS (especifique)	
Agente	Acinetobacter baumannii () Aspergillus fumigatus () Burkholderia cepacia () Citomegalovirus PCR () Citomegalovirus antigenemia () Candida spp () Chlamydia pneumoniae () Clostridium difficile () Escherichia coli () Enterococo faecalis () Enfermedad viral respiratoria () Klebsiella pneumoniae () Mycobacterium tuberculosis () Nocardia spp () Pneumocystis jirovecii () Pseudomonas aeruginosa () Pseudomonas putida () Serratia marcescens () Staphylococcus aureus () Staphylococcus epidermidis () Virus epstein-barr ()	
OTRAS	Especifique:	

RESUMEN DEL NÚMERO TOTAL DE EVENTOS INFECCIOSOS DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES POST-TRASPLANTE

Tipo de infección:	(número)
Bacteriana	
Viral	
Fúngica	
Parasitaria	

CAUSAS DE MUERTE

Parámetro	Dato	
Fallecimiento	NO ()	SI ()
Fecha de fallecimiento (dd/mm/aa)		
Complicación quirúrgica	NO ()	SI ()
Fallo primario del injerto	NO ()	SI ()
Rechazo agudo del injerto	NO ()	SI ()
Infección No CMV	NO ()	SI ()
Infección CMV	NO ()	SI ()
Cardiopatía isquémica	NO ()	SI ()
Fallo multiorgánico	NO ()	SI ()
Neoplasias	NO ()	SI ()
OTRAS (especifique)		

DATOS DE LABORATORIO

Parámetro	UNIDADES	Dato
ESTUDIO PRE-TRASPLANTE. Fecha	(dd/mm/aa)	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	mg/dl	
Proteínas totales	g/dl	
Albumina	g/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	
ESTUDIO Dia 7. Fecha	(dd/mm/aa)	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	mg/dl	
Proteínas totales	g/dl	
Albumina	g/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	célulasg/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	
ESTUDIO Dia 30. Fecha	(dd/mm/aa)	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	mg/dl	
Proteínas totales	g/dl	
Albumina	g/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm ³	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	

Anti-PPS: anticuerpos anti-neumococo. Anti-PPS y Anti-CMV se realizarán en el CENTRO COORDINADOR.

Investigador

Nombre: _____

DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS TX PULMONAR

"PROYECTO FIS 081430"

ESTUDIO MULTICENTRICO DE MARCADORES INMUNOLOGICOS PREDICTIVOS DE INFECCION EN TRASPLANTE CARDIACO Y PULMONAR

Investigador principal. Dr Javier Carbone

Teléfono: 91 4265180

Correo electrónico: jcarbone.hgugm@salud.madrid.org // email para envío de ficha: easm26@gmail.com

Centro Coordinador: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CENTRO COLABORADOR:

Instrucciones: Marcar con una X dentro del paréntesis., o escribir el dato o especificación solicitados.**DATOS DE REGISTRO**

Parámetro	Dato
Código de caso. Correlativo desde	

DATOS GENERALES

Parámetro	Dato
Fecha de Nacimiento (dd/mm/aa)	
Sexo	hombre () mujer ()
Fecha de Inclusión en estudio (dd/mm/aa)	
Fecha de Inclusión en lista de espera (dd/mm/aa)	
Fecha de Trasplante (dd/mm/aa)	
Indicación del Trasplante:	EPOC/enfisema () Fibrosis pulmonar idiopática () Fibrosis quística () Deficit alfa-1-AT enfisema () HT pulmonar idiopática () Sarcoidosis () Bronquiectasias () Linfangioleiomatosis () Retrasplante ()
Otra indicación de trasplante: especifique	
Trasplante urgente	NO () SI ()
Tipo de trasplante:	Pulmón bilateral () Pulmón unilateral ()
Fecha del alta post-trasplante dd/mm/aa	

DATOS PREVIOS AL TRASPLANTE

Parámetro	Unidad
Insuficiencia renal crónica	NO () SI ()
Diabetes mellitus	NO () SI ()
Obesidad mórbida	NO () SI ()
Hepatopatía crónica	NO () SI ()
Ventilación mecánica	NO () SI ()
Neoplasia	NO () SI ()
Infecciones previas al trasplante	NO () SI ()
Tipos de infecciones	Bacteriana () Fúngica () Viral () Parásito () TBC ()
Colonización previa por aspergillus spp	NO () SI ()
Colonización previa por Pseudomona	NO () SI ()
Número de episodios infecciosos en los últimos 6 meses pre trasplante	0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()
Serologías IgG pre trasplante	
CMV	Negativa () Positiva ()
Virus herpes zóster	Negativa () Positiva ()
Virus herpes simple	Negativa () Positiva ()
Virus herpes 6	Negativa () Positiva ()
Virus herpes 8	Negativa () Positiva ()
Virus epstein-barr	Negativa () Positiva ()
Virus hepatitis B	Negativa () Positiva ()
Virus hepatitis C	Negativa () Positiva ()
VIH	Negativa () Positiva ()
Uso previo de inmunosupresores	
Corticoides	NO () SI ()
Uso previo de profilaxis antimicrobiana	
TMP/SMX	NO () SI ()
Anti-bacteriana	NO () SI ()
Anti-fúngica	NO () SI ()
Anti-viral	NO () SI ()
Vacunas pre-trasplante	NO () SI ()
Neumococo 23 serotipos (Pneumo23, Pneumovax 23)	NO () SI ()
Neumococo conjugada heptavalente	NO () SI ()
Gripe	NO () SI ()
Tétanos	NO () SI ()
Hemóphilus-B	NO () SI ()
Hepatitis-B	NO () SI ()
Prueba de tuberculina (Mantoux)	Negativa () Positiva ()

DATOS DEL DONANTE

Parámetro	Unidad
Edad (años)	
Sexo	Hombre () Mujer ()
Diabetes mellitus	NO () SI ()
Anoxia	NO () SI ()
Ventilación mecánica prolongada (>48h)	NO () SI ()
Serología a CMV	Negativa () Positiva ()
Serología a virus herpes zóster	Negativa () Positiva ()
Serología a virus herpes simple	Negativa () Positiva ()
Serología a virus epstein-barr	Negativa () Positiva ()
Colonización del injerto	NO () SI ()

DATOS DEL TRASPLANTE

Parámetro	Unidad
Duración del trasplante (Número de horas)	
Lesión de preservación	NO () SI ()
Isquemia arterial	NO () SI ()
Dehiscencia de sutura	NO () SI ()
Hemorragia	NO () SI ()
Reintervención	NO () SI ()
Duración ventilación mecánica (Número de horas)	
Mediastinitis	NO () SI ()
Estenosis bronquial	NO () SI ()
Tiempo en cuidados intensivos (Número de días)	
Tiempo intubado (Número de días)	
Insuficiencia renal	NO () SI ()
Creatinina <2.5 mg/dl	NO () SI ()
Creatinina >2.5 mg/dl	NO () SI ()
Dialisis post trasplante	NO () SI ()
Reflujo gastroesofágico/aspiración gástrica	NO () SI ()
Profilaxis antimicrobiana post Tx	
Ceftacídima	NO () SI ()
Amoxicilina-ácido clavulánico	NO () SI ()
Penicilina anti-estafilococo	NO () SI ()
Tobramicina nebulizada	NO () SI ()
Trimetoprim sulfametoxazol	NO () SI ()
Nebulización de antibióticos	NO () SI ()
Itraconazol	NO () SI ()
Voriconazol	NO () SI ()
Posaconazol	NO () SI ()
Anfotericina B liposomal nebulizada	NO () SI ()
Ganciclovir IV	NO () SI ()
Valganciclovir oral	NO () SI ()
Gammaglobulina intravenosa inespecífica	NO () SI ()
Gammaglobulina hiperinmune anti-CMV	NO () SI ()
Tratamiento anticipado por infección CMV asintomática	NO () SI ()
Inmunosupresión del trasplante	
Inducción	
Metilprednisolona	NO () SI ()
Daclizumab	NO () SI ()
Basiliximab	NO () SI ()
ATGAM	NO () SI ()
Mantenimiento	
Corticoides	NO () SI ()
FK	NO () SI ()
MMF	NO () SI ()
PDN	NO () SI ()
Azatioprina	NO () SI ()
Ciclosporina	NO () SI ()

Sirolimus	NO () SI ()
Everolimus	NO () SI ()
Complicaciones post-trasplante	
Fallo del injerto	NO () SI ()
Rechazo agudo tratado	NO () SI ()
Fecha dd/mm/aa o mm/aa	
Rechazo agudo tratado	NO () SI ()
Fecha dd/mm/aa o mm/aa	
Bronquiolitis obliterante	NO () SI ()
Fecha dd/mm/aa o mm/aa	
Neoplasia	NO () SI ()
Fecha de neoplasia dd/mm/aa o mm/aa	

DEFINICION DE EVENTO: INFECCION TRATADA POR VIA INTRAVENOSA

Cualquier proceso infeccioso (con rescate microbiológico o clínica compatible) que requiera tratamiento antimicrobiano por vía intravenosa durante los primeros 6 meses post-trasplante

Tuvo complicación infecciosa	NO () SI ()
Primer episodio, fecha dd/mm/aa	
Fue motivo de nueva hospitalización?	NO () SI ()
Prolongó hospitalización actual?	NO () SI ()
Diagnóstico	Neumonía () Traqueobronquitis () Mediastinitis () Toraquitis () Enfermedad diseminada () Bacteriemia () Síndrome viral () Pancitopenia () Absceso órgano () Afectación SNC ()
Agente	Pseudomona aeruginosa () Acinetobacter baumannii () Staphylococcus aureus () Escherichia coli () Klebsiella pneumoniae () Stenotrophomonas maltophilia () Pseudomonas putida () Serratia marcescens () Burkholderia cepacia () Enterococcus faecalis () Staphylococcus epidermidis () Klebsiella pneumoniae () Mycobacterium tuberculosis () Chlamidia pneumoniae () Aspergillus fumigatus () Nocardia () Candida () Pneumocystis Jirovecii () Citomegalovirus PCR () Citomegalovirus antigenemia () Virus epstein barr () Enfermedad viral respiratoria ()

NOTA: Si hay más procesos infecciosos durante los primeros 6 meses que cumplen con la definición copiar y pegar las Tabla N° necesaria.

RESUMEN DEL NUMERO TOTAL DE EVENTOS INFECCIOSOS DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES

Tipo de infección	Dato
Bacterianas Número	
Virales Numero	
Fúngicas Número	
Parasitarias Número	

CAUSAS DE MUERTE

Parámetro	Dato
Fallecimiento	NO () SI ()
Fecha de Fallecimiento dd/mm/aa o mm/aa	
Complicación técnica	NO () SI ()
Fallo del injerto	NO () SI ()
Rechazo agudo	NO () SI ()
Infección No CMV	NO () SI ()
Infección CMV	NO () SI ()
Bronquiolitis obliterante	NO () SI ()
Cardiovascular	NO () SI ()
Neoplasia	NO () SI ()

DATOS DE LABORATORIO

Parámetro	Unidad	Dato
Estudio Pre Trasplante. Fecha	dd/mm/aa	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	titulo	
Proteínas totales	gr/dl	
Albumina	gr/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	
Estudio Día 7. Fecha	dd/mm/aa	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	titulo	
Proteínas totales	gr/dl	
Albumina	gr/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	
Estudio Día 30. Fecha	dd/mm/aa	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	titulo	
Proteínas totales	gr/dl	
Albumina	gr/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	

Anti-PPS: anticuerpos anti-neumococo. Anti-PPS y anti-CMV se realizarán en el Centro coordinador.

Investigador:

Nombre: _____

Fuente de Documentación:

Kaspar F *et al.*. Infections Relevant to Lung Transplantation. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 94–100.

Gavaldà J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25: 639-50.

Christie JD *et al.*. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Lung and Heart/Lung Transplantation Report—2008. J Heart Lung Transplant 2008; 27:957–69.

Distintas comunicaciones presentadas en: 29th Annual meeting and scientific sessions of the ISHLT, Paris, Abril 2009.